

US 2005 182040

(12)特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局(43) 国際公開日
2003 年 10 月 9 日 (09.10.2003)

PCT

(10) 国際公開番号
WO 03/082808 A1

(51) 国際特許分類⁷: C07C 235/46,
235/60, 237/30, 237/42, 317/44, C07D 207/14, 211/06,
213/04, 223/12, 309/14, 335/02, 451/04, A61K 31/165,
31/351, 31/382, 31/40, 31/44, 31/55, A61P 1/16, 9/00,
11/06, 13/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/08, 27/02, 29/00,
31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 37/06, 43/00

中市 曾根東町2丁目 10-3-337 Osaka (JP). 浅野 成宏
(ASANO,Shigehiro) [JP/JP]; 〒662-0831 兵庫県 西宮
市 丸橋町4-15-424 Hyogo (JP).

(21) 国際出願番号: PCT/JP03/03978

(74) 代理人: 浅村 皓 . 外(ASAMURA,Kiyoshi et al.); 〒
100-0004 東京都 千代田区 大手町 2 丁目 2 番 1 号 新
大手町ビル 3 3 1 Tokyo (JP).

(22) 国際出願日: 2003 年 3 月 28 日 (28.03.2003)

(81) 指定国 (国内): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB,
BG, BR, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK,
DM, DZ, EC, EE, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LU, LV, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, NI, NO,
NZ, OM, PH, PL, PT, RO, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL,
TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, YU,
ZA, ZM, ZW.

(25) 国際出願の言語: 日本語

(26) 国際公開の言語: 日本語

(30) 優先権データ:
特願2002-101081 2002 年 4 月 3 日 (03.04.2002) JP

(84) 指定国 (広域): ARIPO 特許 (GH, GM, KE, LS, MW, MZ,
SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア特許 (AM,
AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), ヨーロッパ特許
(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB,
GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),
OAPI 特許 (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW,
ML, MR, NE, SN, TD, TG).

(71) 出願人 (米国を除く全ての指定国について): 住友
製薬株式会社 (SUMITOMO PHARMACEUTICALS
COMPANY, LIMITED.) [JP/JP]; 〒541-8510 大阪府 大
阪市 中央区道修町2丁目2番8号 Osaka (JP).

(72) 発明者; および

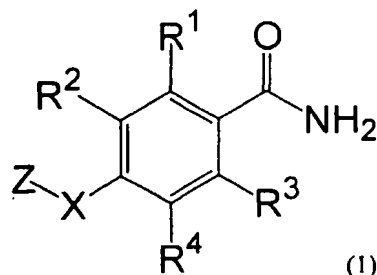
(75) 発明者/出願人 (米国についてのみ): 今崎 尚士
(IMAZAKI,Naonori) [JP/JP]; 〒564-0053 大阪府
吹田市 江の木町 18-22-902 Osaka (JP). 北野 正史
(KITANO,Masafumi) [JP/JP]; 〒569-0081 大阪府 高
槻市 宮野町 9-12-102 Osaka (JP). 藤林 達也 (FU-
JIBAYASHI,Tatsuya) [JP/JP]; 〒561-0802 大阪府 豊

添付公開書類:
— 国際調査報告書

2 文字コード及び他の略語については、定期発行される
各PCTガゼットの巻頭に掲載されている「コードと略語
のガイダンスノート」を参照。

(54) Title: BENZAMIDE DERIVATIVES

(54) 発明の名称: ベンズアミド誘導体



(57) Abstract: Because of having an Rho kinase inhibitory effect, compounds represented by the following general formula (1), prodrugs thereof or pharmaceutically acceptable salts of the same are useful in treating diseases such as hypertension the pathological conditions of which are seemingly improved by inhibiting Rho kinase and by the secondary effects of the inhibition of Rho kinase such as the inhibition of the Na⁺/H⁺ exchange transport: (1) wherein X represents a single bond or optionally substituted lower alkylene; Z represents a saturated or unsaturated monocyclic hydrocarbon ring, etc.; and R¹, R², R³ and R⁴ are either the same or different and each represents hydrogen, halogeno, nitro, cyano, carboxy, optionally substituted alkyl, etc.

/続葉有/

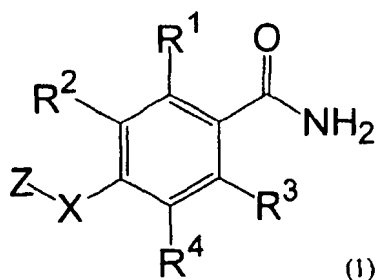
WO 03/082808 A1

WO 03/082808 A1



(57) 要約:

式 (1) :



〔式中、Xは単結合または置換もしくは無置換の低級アルキレン基を、Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基等を、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一もしくは異なって水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換のアルキル基等を表す。〕で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、Rhoキナーゼ阻害作用を有し、Rhoキナーゼの阻害およびRhoキナーゼ阻害による Na^+/H^+ 交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善されと考えられる疾患、例えば高血圧症等の治療に有用である。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

1

明 細 書

ベンズアミド誘導体

5 技術分野

本発明は新規な置換ベンズアミド誘導体もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するR h oキナーゼ阻害剤（R O C K - I I 阻害剤、R O C α 阻害剤）に関する。

R h oキナーゼは、血管収縮（Nature, 389, 990-994, 1997、Circ. Res., 87, 195-2000, 2000）、血小板凝集（FEBS Lett., 466, 70-74, 2000、Blood, 94, 1665-1672, 1999）、気管支平滑筋収縮（Am. J. Resp. Cell Mol. Biol. 20, 1190-1200, 1999）、血管平滑筋増殖・遊走（Circ. Res., 84, 1186-1193, 1999、Atherosclerosis, 155, 321-327, 2001）、内皮増殖・遊走（Biochem. Biophys. Res. Commun., 269, 633-640, 2000）、ストレスファイバー形成（Science. 275, 1308-1311, 1997、J. Cell Biol. 150, 797-806, 2000）、心肥大（Hypertension. 35, 313-318, 2000）、Na/H交換輸送系活性化（EMBO J., 17, 4712-4722, 1998）、adducin活性化（J. Biol. Chem., 273, 5542-5548, 1998）、眼圧上昇（Invest. Ophthalmol. Visual Sci., 42, 137-44, 2001）、勃起不全（Nature Medicine., 7, 119-22, 2001）早産、網膜症、炎症、免疫疾患、A I D S、受精および受精卵の着床、骨粗鬆症、脳機能障害、細菌の消化管感染（国際公開WO 98/06433）等に関与していることが知られている。

従って、R h oキナーゼ阻害作用を有する化合物は、R h oキナーゼの阻害およびR h oキナーゼ阻害によるN a ⁺/H ⁺交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善されと考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による疾患（慢性動脈閉塞症、脳卒中）、細胞の過剰増殖・遊走・線維化（例えば線維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサンギウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など）抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

2

癌等の疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として有用である。

5 背景技術

Rhokinase阻害活性を有する化合物としては、国際公開WO98/06433号公報、国際公開WO99/64011号公報、および国際公開WO00/57914号公報に記載された化合物などが挙げられるが、これらの化合物と本発明の化合物とは構造上異なったものである。

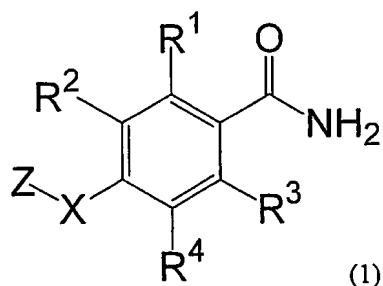
10

発明の開示

本発明が解決しようとする課題は、Rhokinase阻害活性を有し、上記疾患の治療剤として有用な化合物を提供することにある。

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、一般式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある）が優れたRhokinase阻害作用を有することを見出した。すなわち、本発明は、次の[1]から[22]の発明に関する。

20 [1] 式(1)：



[式中、Xは単結合または置換もしくは無置換の低級アルキレン基（該低級アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R⁵)-、-N

25 (R⁶)C(=O)-、-C(=O)N(R⁶)-、-N(R⁶)S(O)₂-、

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

3

$-S(O)_2N(R^6)-$ または $-C(=O)-$ で表される基、またはベンゼン環またはシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S-$ 、 $-N(R^7)-$ または $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、
 5 同一または異なって置き換えられることができ、また該低級アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を、1または複数、同一または異なって形成することができる）を表す。

Z は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。
 10

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一もしくは異なって飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_mR^{12}$ で表される基を表す。
 15
 20

n および m はそれぞれ独立して 0、1、または 2 を表す。

R^5 および R^7 は、同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、または式： $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S$
 25

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

4

(O)_mR^{1 2}で表される基を表す。

R⁶およびR⁹は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表す。

R^{1 0}およびR^{1 1}は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表すか、またはR^{1 0}とR^{1 1}が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は1以上の置換もしくは無置換のアルキル基、 $-S(O)_mR^{1 2}$ または $-OR^9$ で置換されていてもよい）を表す。

R^{1 2}は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

但し、以下の化合物を除く。

(i) Xが式： $-O-$ または $-S-$ で表される基であり、Zが4位に置換基を有するピロリジン-3-イル、4位に置換基を有するピペリジン-3-イル、3位に置換基を有するピペリジン-4-イル、4位に置換基を有するホモピペリジン-3-イル、5位に置換基を有するホモピペリジン-4-イル、または3位に置換基を有するホモピペリジン-4-イルであって、当該置換基がオキシ基、水酸基、

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

5

- 置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のアルキニルオキシ基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリール基で置換されたアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のアリール基で置換されたアルキニルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアシルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、またはアルキルカルバモイルオキシ基である化合物。
- (ii) Xが式： $-O-$ で表される基であり、Zが式：



- で表される化合物（式中、 R^O は水素原子、置換もしくは無置換のカルバモイル基、または置換もしくは無置換のチオカルバモイル基を表す）。]
- で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

- [2] Xが式： $-N(R^5)-$ 、 $-C(=O)N(R^6)-$ 、 $-CH_2N(R^5)-$ 、 $-CH_2-$ または $-O-$ で表される基である、上記[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[3] Xが式： $-N(R^5)-$ で表される基である、上記[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[4] Xが式： $-O-$ で表される基である、上記[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

- [5] R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S$

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

6

(O)₂N(R¹⁰)R¹¹もしくは-S(O)_mR¹²で表される基である、上記[1]、[2]、[3]または[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[6] R²もしくはR⁴の少なくとも一方が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：-OR⁹、-N(R¹⁰)R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)R¹¹、-S(O)₂N(R¹⁰)R¹¹もしくは-S(O)_mR¹²で表される基である、上記[1]、[2]、[3]または[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[7] R¹およびR⁴、またはR³およびR²が、同一または異なって、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：-OR⁹、-N(R¹⁰)R¹¹、-C(=O)N(R¹⁰)R¹¹、-S(O)₂N(R¹⁰)R¹¹もしくは-S(O)_mR¹²で表される基である、上記[1]、[2]、[3]または[4]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[8] R¹もしくはR³の少なくとも一方が式：-OR⁹で表される基またはハロゲン原子である、上記[1]、[2]、[3]、[4]、[5]または[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[9] R¹もしくはR³の少なくとも一方がメトキシ基である、上記[1]、

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

7

[2]、[3]、[4]、[5]または[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[1 0] R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方がフッ素原子である、上記[1]、[2]、[3]、[4]、[5]または[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[1 1] R^2 もしくは R^4 の少なくとも一方がハロゲン原子である、上記[1]、[2]、[3]、[4]、[6]または[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[1 2] R^2 もしくは R^4 の少なくとも一方が塩素原子である、上記[1]、[2]、[3]、[4]、[6]または[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[1 3] R^1 が式： $-OR^9$ で表される基またはハロゲン原子であり、かつ R^4 がハロゲン原子であるか、または R^3 が式： $-OR^9$ で表される基またはハロゲン原子であり、かつ R^2 がハロゲン原子である、上記[1]、[2]、[3]、[4]または[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[1 4] R^1 がメトキシ基であり、かつ R^4 が塩素原子であるか、または R^3 がメトキシ基であり、かつ R^2 が塩素原子である、上記[1]、[2]、[3]、[4]または[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[1 5] R^1 がフッ素原子であり、かつ R^4 が塩素原子であるか、または R^3 がフッ素原子であり、かつ R^2 が塩素原子である、上記[1]、[2]、[3]、[4]または[7]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[1 6] Zが置換もしくは無置換の飽和単環式複素環基、または置換された飽和単環式炭化水素環基であり、ここで飽和単環式炭化水素環基の置換基は式： $-N(R^{Z1})R^{Z2}$ で表される基（式中、 R^{Z1} および R^{Z2} は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を表す）である、上

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

8

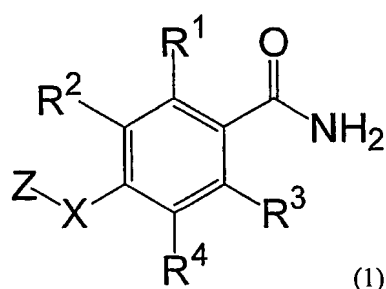
記[1]～[15]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[17] 4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-2-フルオロベンズアミド、4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミド、5-クロロ-4-{[trans-4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}-2-メトキシベンズアミド、4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-2,5-ジフルオロベンズアミド、または5-クロロ-2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドである上記[1]記載の化合物、
10 もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[18] [1]～[17]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

[19] 上記[1]～[17]のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するRhoキナーゼ阻害剤。

15 [20] 式(1)：



[式中、Xは単結合または置換もしくは無置換の低級アルキレン基（該低級アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R⁵)-、-N(R⁶)C(=O)-、-C(=O)N(R⁶)-、-N(R⁶)S(O)₂-、-S(O)₂N(R⁶)-または-C(=O)-で表される基、またはベンゼン環またはシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の-CH₂-基は式：-O-、-S-、-N(R⁷)-または-C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、
25 同一または異なって置き換えられることができ、また該低級アルキレン基の隣り

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

9

合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を、1または複数、同一または異なって形成することができる)を表す。

Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有してい

5 てもよい）を表す。

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一もしくは異なって飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これ

10 らの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-C(=O)N$

15 $(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_mR^{12}$ で表される基を表す。

nおよびmはそれぞれ独立して0、1、または2を表す。

R^5 および R^7 は、同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有して

20 いてもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、または式： $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S$

25 $(O)_mR^{12}$ で表される基を表す。

R^6 および R^9 は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有して

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

10

いてもよい)、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表す。

R^{10} および R^{11} は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表すか、または R^{10} と R^{11} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和 3～8 員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は 1 以上の置換もしくは無置換のアルキル基、 $-S(O)_m R^{12}$ または $-OR^9$ で置換されていてもよい）を表す。

R^{12} は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

但し、以下の化合物を除く。

20 X が式： $-O-$ で表される基であり、Z が 4 位に置換基を有するピロリジン-3-イルであって、当該置換基が水酸基、アルコキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、またはアルキルカルバモイルオキシ基である化合物。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する、高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、
25 脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤。

[21] 治療を必要とする患者に、上記[20]に記載の化合物もしくはそ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

11

- のプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の有効量を投与することからなる、高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、A I D S、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療方法。

- [2 2] 上記[2 0]に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、A I D S、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤の製造に於ける使用。

15 発明を実施するための最良の形態

本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基が他の基の一部である場合にも該当する。

- 飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基および飽和もしくは不飽和の多環式複素環基は、それぞれ以下に例示するそれぞれの飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環および飽和もしくは不飽和の多環式複素環の 1 個の水素原子が結合手に変わったものを意味する。

- 飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、ベンゼンなどの 3 ～ 8 員の炭化水素環が挙げられる。

飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環としては、例えば、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、ア

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

12

セフェナントリレン、1, 2-ジヒドロナフタレン、6, 7-ジヒドロ-5H-ベンゾシクロヘプテン、ベンゾシクロオクテン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ-1H-インデンなどの炭素原子数16個以下の多環式炭化水素環が挙げられ、また、アダマンタン、ビシクロ[2, 2, 2]オクタン、ビシクロ[3, 3, 3]ウンデカン、ビシクロ[2, 2, 2]オクター-2-エン、ビシクロ[3, 3, 3]ウンデカー-2-エンなどの架橋を有する炭素原子数12個以下の多環式炭化水素環が挙げられる。

飽和もしくは不飽和の単環式複素環としては、例えば、1~4個の窒素原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環、1~4個の窒素原子を含有する3~8員の飽和の単環式複素環、1個の酸素原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環、1~2個の硫黄原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環、1~3個の窒素原子と1~2個の酸素原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環、1~3個の窒素原子と1~2個の酸素原子を含有する3~8員の飽和の単環式複素環、1~3個の窒素原子と1~2個の硫黄原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環、1~3個の窒素原子と1~2個の硫黄原子を含有する3~8員の飽和の単環式複素環、および1個の酸素原子と1~2個の硫黄原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環が挙げられる。

1~4個の窒素原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環として例えば、ピロール、ピロリン、ピリジン、ジヒドロピリジン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾールなどが挙げられる。

1~4個の窒素原子を含有する3~8員の飽和の単環式複素環として例えば、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジンなどが挙げられる。

1個の酸素原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環として例えば、フラン、ピランなどが挙げられる。

1~2個の硫黄原子を含有する3~8員の不飽和の単環式複素環として例えば、チオフェン、ジヒドロジチイン、ジヒドロジチオンなどが挙げられる。

1~3個の窒素原子と1~2個の酸素原子を含有する3~8員の不飽和の単環

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

13

式複素環として例えば、オキサゾール、オキサジアゾール、イソキサゾールなどが挙げられる。

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、モルホリン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

- 5 1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールなどが挙げられる。

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、チアゾリジンなどが挙げられる。

- 10 1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、ジヒドロオキサチンなどが挙げられる。

飽和もしくは不飽和の多環式複素環としては、例えば1～4個の窒素原子を含有する飽和もしくは不飽和縮合複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環、1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環、1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環および1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環が挙げられる。

- 1～4個の窒素原子を含有する飽和もしくは不飽和縮合複素環として例えば、インドール、イソインドール、インドリン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、
 20 インダゾール、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、プリン、プテリジン、フェナジン、カルボリニン、フェナントリジン、アクリジン、インドリン、イソインドリン、1, 2-ジヒドロイソキノリン、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾール、テトラヒドロイミダゾピリジン、ベンズ [b] アゼピン、ベンズ [c d] インド
 25 ール、シクロヘプタ [c d] インドール、ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン、シクロヘキサ [b] ピリジン、シクロヘプタ [b] ピリジン、ピロロ [1, 2, 3-d e] キノキサリン、ピロロ [3, 2, 1-h i] インドール、ピロロ [3, 2, 1-j k] [1] ベンズアゼピン、ピロロ [3, 2, 1-k l] [1] ベンズアゾシン、ピロロ [3, 2, 1-k l] ベンゾ [e] [1, 4] ジアゾシン、

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

14

1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オクタヒドロインドール、キヌクリジン、1-アザビシクロ[2, 2, 1]ヘプタン、1-アザビシクロ[3, 2, 1]オクタンなどが挙げられる。

- 5 1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、フェノキサジン、ピロロ[1, 2, 3-d e] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ[2, 1-c] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ[3, 2, 1-k l] ベンズ[e] [4, 1] オキサゾシンなどが挙げられ、好ましくはベンズオキサゾール、ピロロ[1, 2, 3-d e] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ[2, 1-c] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ[3, 2, 1-k l] ベンズ[e] [4, 1] オキサゾシンが挙げられる。
- 10

- 1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、1, 4-ベンゾチアジン、フェノチアジンなどが挙げられ、好ましくはベンゾチアゾール、1, 4-ベンゾチアジンが挙げられる。
- 15

- 1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、クロメン、イソベンゾフラン、キサントレン、イソクロマン、クロマン、ベンズ[b] オキセピンなどが挙げられ、好ましくはベンゾフラン、ベンズ[b] オキセピンなどが挙げられる。
- 20

1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、1, 4-ベンズオキサチン、フェノキサチンなどが挙げられる。

- 1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾチオフェン、ベンゾチイン、ベンゾチオピラン、チオクロマン、チアントレンなどが挙げられ、好ましくはベンゾチオフェン、ベンゾチオピラン、チオクロマンが挙げられる。
- 25

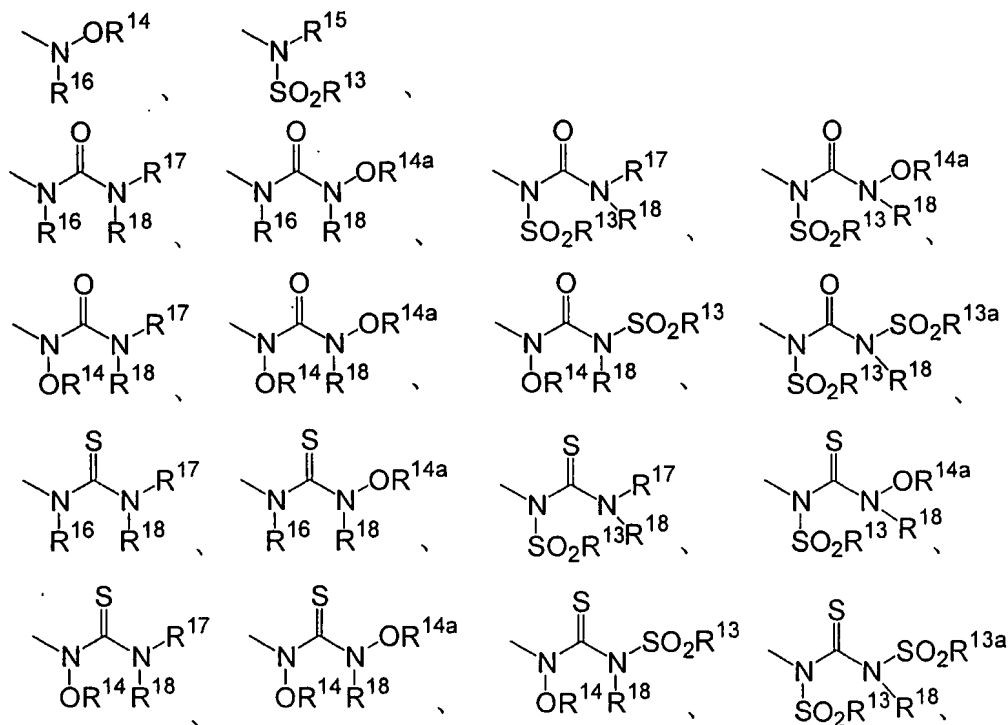
飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、フェニル基、ナフチル基、複素環基、アロイル基、飽和複素環-カルボ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

15

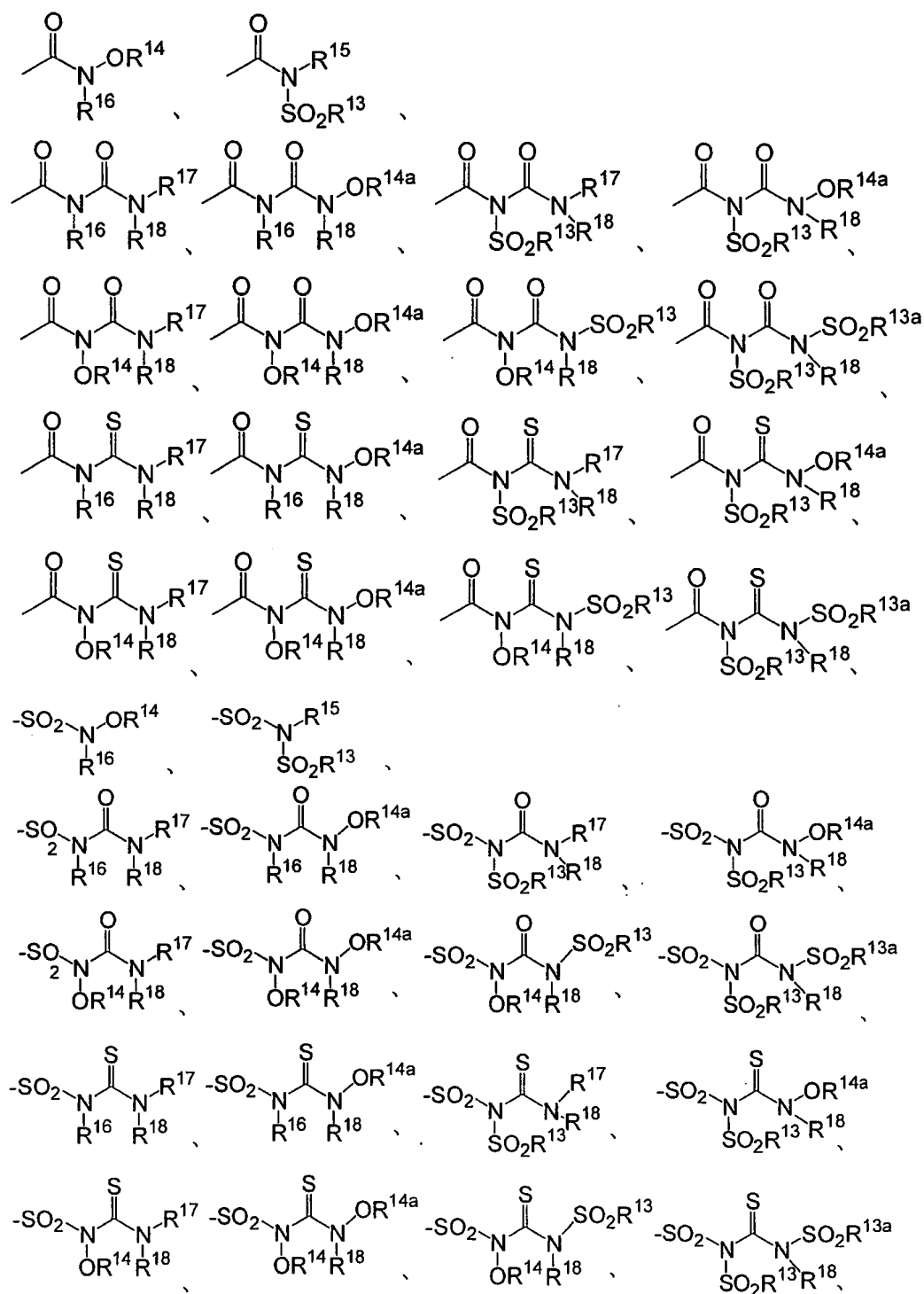
- ニル基、および複素芳香族アシル基の置換基としては、1つもしくは複数、同一または異なっていてよく、例えば水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のシクロアルケニル基、
- 5 アラルキル基、フェニル基、ナフチル基、複素環基、アシル基、(当該アラルキル基、フェニル基、ナフチル基、複素環基、およびアシル基は、アルキル基、アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、またはハロゲン原子で1または複数、同一もしくは異なって置換されていてもよい)、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、カルボキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、または式： $-\text{CN}$ 、 $-\text{O}$
- 10 R^{14} 、 $-\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{15})\text{R}^{16}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n\text{R}^{13}$ 、



WO 03/082808

PCT/JP03/03978

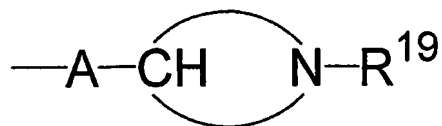
16



WO 03/082808

PCT/JP03/03978

17



(Aは酸素原子、 $\text{—S (O)}_r\text{—}$ または $\text{—N (R}^{21})\text{—}$ を表し、

r は0、1または2の整数を表し、

R^{19} および R^{21} はそれぞれ独立して水素原子、アルキル基、アルケニル基、

- 5 アルキニル基、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、飽和もしくは不飽和の複素環基、またはアシル基を表し、環は3～8員の窒素原子1個と炭素原子からなる飽和複素環を表す)で表される基が挙げられる。

R^{13} および R^{13a} は、互いに独立して、ヒドロキシ基、アルキル基、シクロアルキル基、フェニル基、ナフチル基、または飽和もしくは不飽和の複素環基を

- 10 表す。

R^{15} 、 R^{16} 、 R^{17} 、および R^{18} は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、アラルキル基、アルケニル基、アルキニル基、シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、飽和もしくは不飽和の複素環基、またはアシル基を表すか、または R^{15} と R^{16} 、または R^{17} と R^{18} が互いに結合

- 15 して、これらが結合する窒素原子と一緒に、環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基(該環状アミノ基は1以上の置換もしくは無置換のアルキル基、 $\text{—S (O)}_n\text{R}^{13}$ 、 —N

(R^{14}) R^{14a} 、水酸基または —OR^{14b} で置換されていてもよい)を表す。

R^{14} 、 R^{14a} または R^{14b} は、互いに独立して、水素原子、アルキル基、

- 20 シクロアルキル基、シクロアルケニル基、フェニル基、ナフチル基、または飽和もしくは不飽和の複素環基を表す。

シクロアルキル基、シクロアルケニル基およびシクロアルカンカルボニル基の置換基としては、例えば1～4個、同一もしくは異なったアルキル基、置換アルキル基、水酸基、または式： —OR^{14} 、 $\text{—S (O)}_n\text{R}^{13}$ 、 $\text{—N (R}^{15})$

- 25 R^{16} 、 $\text{—C (=O) N (R}^{15}) \text{R}^{16}$ 、 $\text{—S (O)}_2\text{N (R}^{15}) \text{R}^{16}$ もしくは $\text{—S (O)}_n\text{R}^{13}$ で表される基が挙げられる。

複素環基には飽和もしくは不飽和の複素環基が含まれ、飽和もしくは不飽和の

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

18

複素環基には飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環基が含まれる。

アルキル基としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、

5 ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝した炭素原子数8個以下のアルキル基が挙げられる。

シクロアルカン環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどの3～8員のシクロアルカン環が挙げられる。

10 シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチルなどの3～8員環シクロアルキル基が挙げられる。

シクロアルケニル基としては、例えば1-シクロペンテニル、2-シクロペンテニル、3-シクロペンテニル、1-シクロヘキセニル、2-シクロヘキセニル、

15 3-シクロヘキセニルなどの3～8員環の二重結合を1つ有するシクロアルケニル基が挙げられる。

アルケニル基としては、例えばビニル、アリル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の炭素原子数6以下のアルケニル基が挙げられる。

20 アルキニル基としては、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル等の炭素原子数6以下のアルキニル基が挙げられる。

ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素および臭素原子が挙げられる。

アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のア

25

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

19

ロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環-カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

置換アルキル基における置換基は、1または複数、同一または異なって置換することができ、ハロゲン原子、水酸基、アルコキシ基、アルコキシカルボニル基、シクロアルキル基、シアノ基、カルボキシ基、アシル基、フェニル基、ナフチル基、飽和もしくは不飽和の複素環基、オキソ基、チオキソ基、および式： $-C(=O)N(R^{35})R^{36}$ 、 $-SO_2R^{33}$ 、 $-SO_2N(R^{35})R^{36}$ 、 $-N(R^{35})R^{36}$ もしくは式：



(R^{19} は前記と同じ意味を表し、環は3～8員の窒素原子1個と炭素原子からなる飽和複素環基を表す。)で表される基が含まれる。

R^{33} 、 R^{35} 、および R^{36} としては、それぞれ前記 R^{13} 、 R^{15} 、および R^{16} と同様の基が挙げられる。

そのような置換アルキル基としては、例えば炭素原子数3～6のシクロアルキルで置換された炭素原子数1～5のアルキル基、炭素原子数1～5のポリハロアルキル基、炭素原子数1～6のヒドロキシアルキル基、炭素原子数2～6のアルコキシアルキル基、炭素原子数2～6のシアノアルキル基、炭素原子数2～6のカルボキシアルキル基、炭素原子数3～8のアルコキシカルボニルアルキル基、炭素原子数3～8のアルカノイルアルキル基、炭素原子数16以下のアロイルアルキル基、置換基を有していてもよいフェニルもしくはナフチル-C1～C5アルキル基、窒素原子が一つまたは二つのC1～C3アルキルで置換されていてもよいカルバモイル-C1～C3アルキル基、窒素原子が一つもしくは二つのC1～C3アルキルまたはC7～C11アルキルで置換されていてもよいアミノ-

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

20

C 1～C 5アルキル基、飽和 3～8員環状アミノ-C 1～C 3アルキル基等が挙げられる。

- 代表的な置換アルキル基を挙げれば、トリフルオロメチル、トリフルオロエチル、トリクロロメチルなどの炭素原子数 1～3 のポリハロアルキル基、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、1-ヒドロキシエチルなどの炭素原子数 1～6 のヒドロキシアルキル基、アミノメチル、アミノエチル、1-アミノエチル、などの炭素原子数 1～5 のアミノアルキル基、メトキシエチル、エトキシエチル、メトキシプロピルなどの炭素原子数 1～6 のアルコキシアルキル基、カルボキシエチル、カルボキシプロピルなどの炭素原子数 2～6 のカルボキシアルキル基、メトキシカルボニルメチル、エトキシカルボニルメチル、メトキシカルボニルエチルなどの炭素原子数 3～7 のアルコキシカルボニルアルキル基、ベンジル、フェニルエチル、フェニルプロピル、フェニルブチル、1-もしくは2-ナフチルメチルなどの、フェニルまたはナフチル-C 1～C 5アルキル基（フェニルまたはナフチル部分に C 1～C 3アルキル基、ハロゲン原子、ニトロ基、アミノ基、水酸基、C 1～C 3アルコキシ基などの置換基を有していてもよい）、カルバモイルメチル、カルバモイルエチル、ジメチルカルバモイルメチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つの C 1～C 3アルキルで置換されていてもよいカルバモイル-C 1～C 3アルキル基、アミノエチル、アミノプロピル、ジメチルアミノエチル、ジメチルアミノプロピル、ジエチルアミノエチル、N-メチル-N-ベンジルアミノエチルなどの、窒素原子が一つもしくは二つの C 1～C 3アルキルまたは C 7～C 11アラルキルで置換されていてもよいアミノ-C 1～C 5アルキル基、1-ピロリジニルエチル、ピペリジノエチルなどの飽和 3～8員環状アミノ-C 1～C 3アルキル基等が挙げられる。

- 置換アルケニル基、置換アルキニル基、または置換アルカノイル基に於ける置換基も上記置換アルキル基と同様の基が挙げられる。これらの基の置換基も、1または複数、同一または異なって置換することができる。

アラルキル基としては、フェニル基または多環式炭化水素環基で置換されたアルキル基が挙げられる。

R^{10} と R^{11} 、 R^{15} と R^{16} 、 R^{17} と R^{18} 、または R^{35} と R^{36} が互いに

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

21

結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和 3～8 員環の環状アミノ基のヘテロ原子としては、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子が挙げられ、具体的には例えば窒素原子を 1～3 個含む 3～8 員環基または窒素原子 1 個および酸素原子 1 個を含む 3～8 員環基が挙げられ、さらに具体的には 1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。

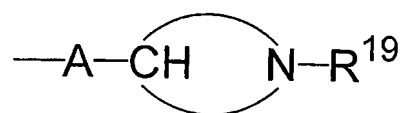
式： $-S(O)_2R^{12}$ 、 $-S(O)_2R^{13}$ 、または $-S(O)_2R^{13a}$ で表される基としては、例えばメチルスルホニル基、エチルスルホニル基、プロピルスルホニル基、イソプロピルスルホニル基などの炭素原子数 8 以下のアルキルスルホニル基が挙げられ、式： $-S(O)_mR^{12}$ で表される基としては、上記の基のほか対応するアルキルスルフィニル基またはアルキルチオ基、またはスルホ基を挙げることができる。

低級アルキレン基、アルケニレン基およびアルキニレン基の置換基としては、1 または複数、同一または異なって、アルキル基、アラルキル基の他、前記置換アルキルの置換基と同様の基が挙げられる。

低級アルキレン基としては、例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、2-メチルトリメチレン等の直鎖または分枝した炭素原子数 10 以下のアルキレン基が挙げられる。

アルコキシカルボニル基としては、アルキル基の結合部位に式： $-C(=O)O-$ で表される基の酸素原子側が結合した基が挙げられる。

式：

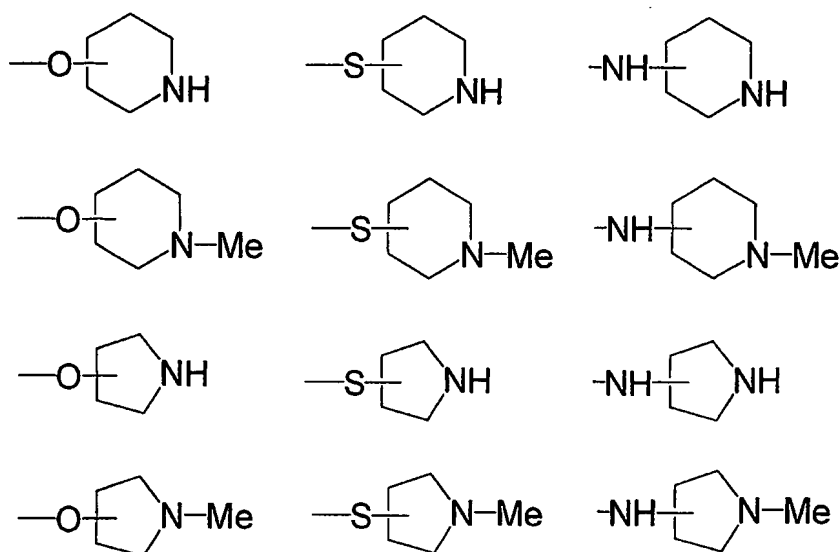


で表される基としては例えば、

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

22



で表される基が挙げられる。

- 5 「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式（１）の化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシ基を有する化合物であればそのカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。
- 10 また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。
- 15 また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。
 また例えばスルホ基を有する化合物であれば、そのスルホ基がアルキル基により置換されスルホン酸エステルとなった化合物が挙げられる。
- 20 また例えば、ホスホノ基を有する化合物であれば、そのホスホノ基が１つまた

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

23

は2つのアルキル基により置換され、ホスホン酸モノエステルまたはホスホン酸ジエステルとなった化合物が挙げられる。

これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等）

5 より）されていてもよい。好ましい例としては、次のものが挙げられる。

（a）例えばカルボキシ基がアルコキシカルボニル基となった化合物についての例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどの低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニル、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）アルコキシカルボニルが挙げられる。

（b）例えばスルホ基がアルコキシスルホニル基となった化合物についての例としてはメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなどの低級（例えば炭素数1～6）アルコキシスルホニル、メトキシメトキシスルホニル、エトキシメトキシスルホニル、2-メトキシエトキシスルホニル、2-メトキシエトキシメトキシスルホニル、ピバロイロキシメトキシスルホニルなどのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）アルコキシスルホニルが挙げられる。

（c）例えばホスホ基がアルコキシホスホリル基となった化合物についての例としてはメトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、エトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、ジメトキシホスホリル、ジエトキシホスホリル、などの低級（例えば炭素数1～6）（モノーまたはジ-）アルコキシホスホリルや、メトキシメトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、エトキシメトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、2-メトキシエトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、2-メトキシエトキシメトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、ピバロイロキシメトキシ（ヒドロキシ）ホスホリル、ビス（メトキシメトキシ）ホスホリル、ビス（エトキシメトキシ）ホスホリル、ビス（2-メトキシエトキシ）ホスホリル、ビス（ピバロイロキシメトキシ）ホスホリル、などのアルコキシ基により置換された低級（例えば炭素数1～6）（モノーまたはジ-）アルコキシホスホリルが挙げられる。

式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬と

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

24

- して許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩；および、たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

また、式（1）で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

- 本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1～2000mg好ましくは1～200mgを1回または数回（例えば2～4回）に分けて投与することができる。
- 式（1）で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができる。例えば、後述の実施例に記載した方法や次の方法により合成できる。

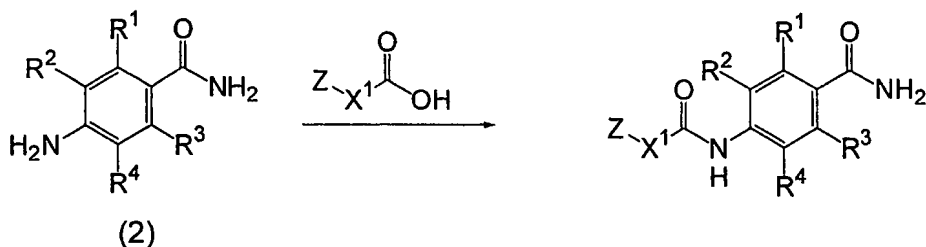
（A） 式（1）におけるXが式： $-X^1-C(=O)NH-$ で表される基である化合物（式中、 X^1 は前記Xのうちこの場合の式： $-C(=O)NH-$ のよう

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

25

に特定の基で表される部分以外の部分を表す。Zは前記と同じ意味を表す。)は、例えば次のようにして合成することができる。



5

(式中、Z、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、および X^1 は前記と同じ意味を表す。)

式(2)で表される化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $ZCOOH$ で表される化合物と反応させることにより、あるいは、塩基の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、対応する酸ハロゲン化物または酸無水物などと反応させることにより、式(1)におけるXが

10 式： $-X^1-C(=O)NH-$ で表される基である化合物を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリ

15 ス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962))などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-

20 ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)などの添加剤を加えることができる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハ

25 ロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどの

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

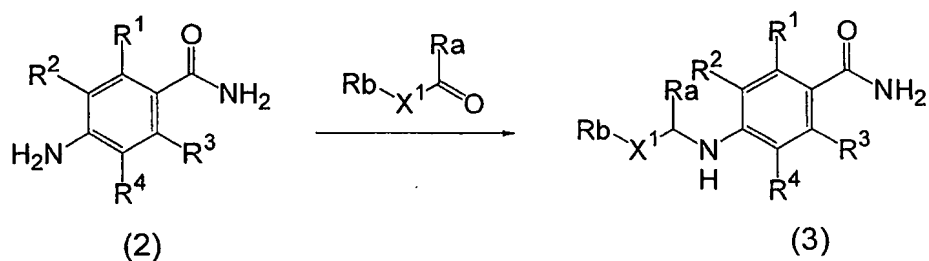
26

アミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が挙げられる。酸ハロゲン化物としては酸クロリ

5 ドまたは酸ブロミドが挙げられる。

(B) 式(1)における式： $Z-X-$ で表される基が式： R^b-X^1-CH
(R^a) $NH-$ で表される基である化合物(式中、 R^a は水素原子、または置換
もしくは無置換のアルキル基を表し、 R^b が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水

10 素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基(これらの基は、無置換であるか
もしくは置換基を有していてもよい)を表し、 X^1 が前記と同じ意味を表す
か、または X^1 が単結合を表し、 R^a および R^b が一緒になって、それらが結合
する炭素原子と一緒に、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和も
しくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和も
しくは不飽和の多環式複素環基(これらの基は、無置換であるか
15 しくは置換基を有していてもよい)を表す。)は、例えば次のようにして合成することができ
る。



20

(式中、 R^a 、 R^b 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記と同じ意味を表す。)

式(2)で表される化合物を、例えば還元剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $R^a-X^1-C(=O)R^b$ で表される化合物と還元的ア

25 ミノ化反応させることにより、式(1)においてXが式： R^b-X^1-CH

WO 03/082808

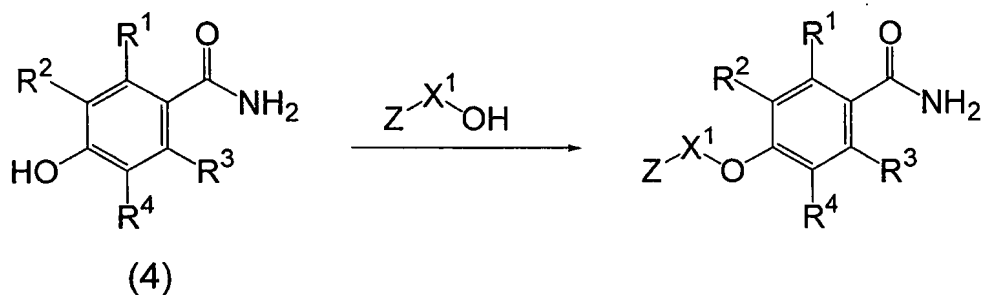
PCT/JP03/03978

27

(R^a) NH-で表される基である、式(3)で表される化合物を製造することができる。

還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化合物やジボランなどの還元剤を用いることができる。またナトリウム、ナトリウムアマルガム、あるいは亜鉛-酸による還元や、鉛、白金を陰極とした電気還元も用いることができる。溶媒としては、例えば、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

(C) 式(1)におけるXが式： $-X^1-O-$ で表される基(式中、 $-X^1$ は前記と同じ意味を表す。)である化合物は、例えば次のようにして合成することができる。



(式中、Z、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記と同じ意味を表す。)

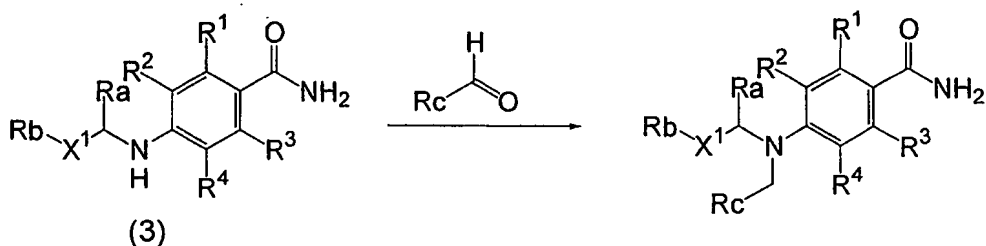
式(4)で表される化合物を、例えばトリフェニルホスフィンとアゾジカルボン酸ジエチルの存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式： $Z-X^1-OH$ で表される化合物と反応させることにより、式(1)におけるXが式： $-X^1-O-$ で表される基である化合物を製造することができる。アゾジカルボン酸ジエチルと同様に、アゾジカルボン酸ジイソプロピルなどのアゾジカルボン酸ジアルキル、またはアゾジカルボン酸ジベンジルなどのアゾジカルボン酸ジアルキル等を用いることも出来る。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

28

- (D) 式(1)における式: $Z-X$ で表される基が式: $R^b-X^1-CH(R^a)N(CH_2R^c)-$ で表される基である化合物(式中、 R^a 、 R^b 、および X^1 は前記と同じ意味を表す。 R^c は水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基(これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい)を表す。)は、例えば次のようにして合成することができる。



10

(式中、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は前記と同じ意味を表す。)

- 式(3)で表される化合物を、例えば還元剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、式: $R^cC(=O)H$ で表される化合物と還元的アミノ化反応させることにより、式(1)において式: $Z-X$ で表される基が式: $R^b-X^1-CH(R^a)N(CH_2R^c)-$ で表される基である化合物を製造することができる。

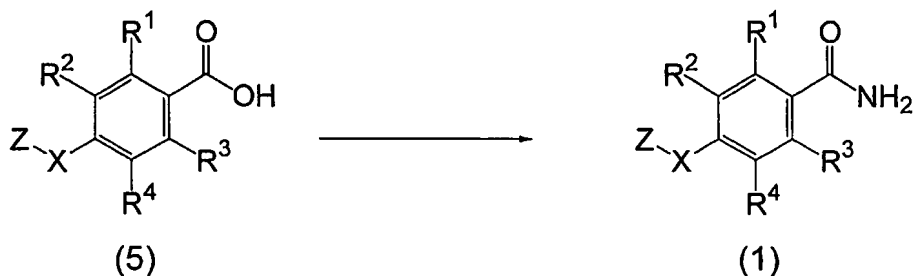
- 還元剤としては、例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、水素化リチウムアルミニウム、水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウムなどの複合水素化合物やジボランなどの還元剤を用いることができる。またナトリウム、ナトリウムアマルガム、あるいは亜鉛-酸による還元や、鉛、白金を陰極とした電気還元も用いることができる。溶媒としては、例えば、メタノールやエタノールなどのアルコール系溶媒、テトラヒドロフラン、1, 4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1, 2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

29

(E) 式(1)で表される化合物はまた、例えば次のようにして合成することもできる。



5

(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、X、およびZは前記と同じ意味を表す。)

式(5)で表される化合物を、例えば縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱下にて、例えば塩化アンモニウムなどのアミンと反応させることにより、
 10 式(1)で表される化合物を製造することができる。

縮合剤としては、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルトリリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化合物塩(BOP)、
 15 ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., Vol. 1, 351(1962))などの縮合剤が用いられ、必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOBT)などの添加剤を加
 20 えることができる。溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。

25 また式(1)で表される化合物は、例えば、相当するベンズニトリル化合物

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

30

(式(1)に於けるアミド基がシアノ基である化合物を意味する)を原料化合物に用いて、硫酸溶媒中加熱下にて反応させること(例えば、J. Med. Chem., Vol. 34, 281(1991)に記載の方法)、または水酸化カリウム存在下エタノール溶媒中加熱下にて反応させること(例えば、J. Heterocycl. Chem., Vol. 27, 605(1990)に記載の方法)などの方法により合成することも出来る。

- 以上の各製造工程において、各反応の原料化合物が水酸基、アミノ基またはカルボン酸基のような、反応に活性な基を有する場合には、必要に応じて反応させたい部位以外のこれらの基を予め適当な保護基で保護しておき、それぞれの反応を実施した後またはいくつかの反応を実施した後に保護基を除去することにより、
- 10 目的とする化合物を得ることができる。水酸基、アミノ基、カルボキシル基などを保護する保護基としては、有機合成化学の分野で使われる通常の保護基を用いればよく、このような保護基の導入および除去は通常の方法に従って行うことができる(例えば、Protective Groups in Organic Synthesis, T. W. Greene, P. G. M. Wuts共著、第2版、John Wiley & Sons, Inc. (1991)に記載の方法)。
- 15 例えば、水酸基の保護基としては、メトキシメチル基、テトラヒドロピラニル基などが挙げられ、アミノ基の保護基としてはtert-ブチルオキシカルボニル基などが挙げられる。このような水酸基の保護基は、例えば、塩基、硫酸、酢酸などの酸の存在下、含水メタノール、含水エタノール、含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより除去することができ、アミノ基の保護基は、
- 20 例えば、塩酸、トリフルオロ酢酸などの酸の存在下、含水テトラヒドロフラン、塩化メチレン、クロロホルム、含水メタノールなどの溶媒中で反応させることにより除去することができる。

- カルボキシル基を保護する場合の保護の形態としては、例えばtert-ブチルエステル、オルトエステル、酸アミドなどが挙げられる。このような保護基の除去
- 25 は、tert-ブチルエステルの場合は、例えば塩酸の存在下、含水溶媒中で反応させることにより行われ、オルトエステルの場合は、例えば、含水メタノール、含水テトラヒドロフラン、含水1, 2-ジメトキシエタンなどの溶媒中で酸で処理し、引き続いて水酸化ナトリウムなどのアルカリで処理することにより行われ、酸アミドの場合は、例えば、塩酸、硫酸などの酸の存在下、水、含水メタノール、

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

31

含水テトラヒドロフランなどの溶媒中で反応させることにより行うことができる。

式(1)で表される化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的または化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。異なるかたちのジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

- 10 以下に本発明を実施例および試験例によりさらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の実施例及び試験例において示された化合物名は、必ずしも IUPAC 命名法に従うものではない。

実施例 1

- N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-ニトロベンズアミドの合成
- 15 2-ニトロ安息香酸(245mg, 1.46mmol)のトルエン(2ml)溶液に、0℃にて塩化チオニル(1ml)を加え、室温で1時間、50℃で2時間、80℃で2時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた酸クロライドのテトラヒドロフラン(2ml)懸濁液を、0℃にて、p-アミノベンズアミド・1/4水和物(169mg, 1.20mmol)とトリエチルアミン(0.33ml,
- 20 2.4mmol)のテトラヒドロフラン(2ml)懸濁液に滴下し、室温で1時間攪拌した。次に、反応液に水を加えて析出した固体を濾過し、濾上物をメタノールで洗浄後乾燥し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-ニトロベンズアミド(0.340g, 99%)を得た。

MS: m/z = 286 (M+1)

25 実施例 2

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-(ジメチルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例1の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、2-ニトロ安息香酸の代わりに、3-ジメチルアミノ安息香酸を用いた。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

32

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 2.96 (6H, s), 6.92 (1H, br), 7.15–7.30 (3H, m), 8.32 (1H, dd, $J=8.2$, 8.2 Hz), 7.80–7.92 (5H, m), 10.31 (1H, s).

実施例 3

5 3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド・塩酸塩の合成

(a) 3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミドの合成

実施例1で得たN-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-3-ニトロベンズアミド (325 mg, 1.14 mmol) のエタノール (5 ml) 懸濁液に、10%-パラジウム/炭素 (30 mg) を加え、水素雰囲気下、常温常圧にて4時間攪拌し、接触還元を行なった。反応液を、テトラヒドロフラン/メタノール (2/1) 混合溶液で溶解した後に、セライト濾過した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (テトラヒドロフラン/メタノール/トリエチルアミン=100/10/1で溶出) で精製し、3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド (411 mg) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 5.35 (2H, br), 6.75–6.78 (1H, m), 7.05–7.11 (2H, m), 7.16 (1H, t, $J=7.8$ Hz), 7.25 (1H, br), 7.79–7.94 (5H, m), 10.28 (1H, br).

20 (b) 3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド・塩酸塩の合成

3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド (411 mg) のテトラヒドロフラン (20 ml) /メタノール (10 ml) の混合溶液に、室温にて4N-塩酸/1, 4-ジオキサン (1 ml) を加え攪拌した後に、析出した固体を濾取して乾燥し、3-アミノ-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミド・塩酸塩 (294 mg, 89%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 7.28 (1H, br), 7.42 (1H, dd, $J=1.2$, 7.9 Hz), 7.56 (1H, t, $J=7.9$ Hz), 7.

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

33

7.2–7.75 (1H, m), 7.83 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 7.85 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.89 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 7.91 (1H, br), 10.58 (1H, br).

実施例 4

5 4-[(3-ニトロベンジル) アミノ] ベンズアミドの合成

p-アミノベンズアミド・1/4水和物 (489 mg, 3.47 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (15 ml) 溶液に、室温にて 3-ニトロベンズアルデヒド (500 mg, 3.31 mmol)、酢酸 (199 μ l, 3.47 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.12 g, 5.29 mmol) を加え、14 時間攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1 で溶出) で精製し、4-[(3-ニトロベンジル) アミノ] ベンズアミド (168 mg, 19%) を得た。

15 融点: 178~180°C

実施例 5

N-[4-(アミノカルボニル) フェニル]-3-(メチルスルホニル) ベンズアミドの合成

3-メチルスルホニル安息香酸 (500 mg, 2.50 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液に、室温にて塩化チオニル (729 μ l, 8.03 mmol) を加え、80°C で 1 時間攪拌した後に、更に N,N-ジメチルホルムアミド (3 滴) を加え、80°C で 1 時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた酸クロライドを、室温にて、p-アミノベンズアミド・1/4水和物 (351 mg, 2.50 mmol) とトリエチルアミン (418 μ l, 3.00 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 懸濁液に加え、終夜攪拌した。次に、反応液を水に注ぎ得られた析出物を濾過し、更に酢酸エチルで洗浄して、N-[4-(アミノカルボニル) フェニル]-3-(メチルスルホニル) ベンズアミド (592 mg, 74%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 3.29 (3H, s), 7.29 (1H,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

34

b r s), 7.83 (1H, dd, $J=7.9, 7.9$ Hz), 7.86 (2H, d, $J=7.5$ Hz), 7.88 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 7.91 (1H, b r s), 8.16 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.28 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.47 (1H, s), 10.71 (1H, s).

5 実施例6

4-アセチル-N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ベンズアミドの合成

実施例1の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、2-ニトロ安息香酸の代わりに、p-アセチル安息香酸を用いた。

融点: 283~284°C (分解)

10 実施例7

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミドの合成

(a) エチル 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキシレートの合成

エチル 4-ピペリジンカルボキシレート (15.0 g, 95.4 mmol)

15 のN,N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、室温にて塩化ベンジル (13.2 ml, 115 mmol)、炭酸カリウム (19.8 g, 143 mmol) を加え、120°Cにて1.5時間攪拌した。次に、反応懸濁液を濾過し、濾液の溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/1で溶出) で精製し、エチル 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキシレート (17.7 g, 75%) を得た。

(b) 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸の合成

エチル 1-ベンジル-4-ピペリジンカルボキシレート (16.1 g, 65.1 mmol) のテトラヒドロフラン (70 ml) / 1,4-ジオキサン (70 ml) 混合溶液に、室温にて4N-水酸化ナトリウム水溶液 (35 ml) を加えて、終夜攪拌した。次に、2N-塩酸を加えてpH7とし、溶媒を減圧留去して得られた残渣をエタノールに懸濁した後に、濾過して得られた濾液を減圧濃縮して、1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸 (13.6 g, 95%) を得た。

(c) N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

35

1-ベンジル-4-ピペリジンカルボン酸 (2.19 g, 9.99 mmol) のトルエン (17 ml) 溶液に、室温にて塩化チオニル (7.3 ml, 100 mmol) を加え、室温で20分間、80℃で3時間攪拌した。溶媒を減圧留去して得られた酸クロライドの塩化メチレン (13 ml) 溶液を、0℃にて、p-アミノベンズアミド・1/4水和物 (1.17 g, 8.32 mmol) とトリエチルアミン (2.3 ml, 16.5 mmol) の塩化メチレン (13 ml) 懸濁液に滴下し、室温で終夜攪拌した。次に、反応懸濁液を濾過して得られた固体に、水を加え、更に1N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、pH8とした。得られた懸濁液を濾過、乾燥し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベン

10 ジルピペリジン-4-カルボキサミド (1.05 g, 31%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.62-1.72 (4H, m), 1.90-1.97 (2H, m), 2.33 (1H, m), 2.83-2.87 (2H, m), 3.45 (2H, s), 7.22-7.32 (6H, m), 7.63-7.65 (2H, m), 7.75-7.81 (3H, m), 10.07 (1H, s).

15 実施例8

N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミドの合成

実施例7で得たN-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン-4-カルボキサミド (400 mg, 1.19 mmol) のエタノール

20 (20 ml) 懸濁液に、ギ酸アンモニウム (400 mg)、10%-パラジウム/炭素 (80 mg) を加え、5時間還流した。更に、ギ酸アンモニウム (400 mg)、10% Pd-C (80 mg)、1N-塩酸 (数滴) を加え、1.5時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-4-カルボキサミド (214 mg, 73%) を

25 得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.43-1.54 (2H, m), 1.64-1.68 (2H, m), 2.02 (1H, m), 2.37-2.50 (2H, m), 2.93-2.98 (2H, m), 7.20 (1H, br s), 7.63-7.66 (2H, m), 7.74-7.81 (3H, m), 10.05 (1

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

36

H, s) .

実施例 9

N- [4- (アミノカルボニル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミド・塩酸塩の合成

- 5 実施例 3 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 8 で得た N- [4- (アミノカルボニル) フェニル] ピペリジン-4-カルボキサミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1. 75-1. 98 (4H, m) , 2. 63-2. 71 (1H, m) , 2. 85-2. 96 (2H, m) , 3. 30-3. 33 (2H, m) , 7. 23 (1H, br s) , 7. 66 (2H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$) , 7. 82 (2H, d, $J=8. 1\text{ Hz}$) , 7. 85 (1H, br s) , 8. 57 (1H, br s) , 8. 88 (1H, br s) , 10. 35 (1H, s) .

実施例 10

- 15 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (1. 89 g, 9. 99 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (40 ml) 溶液に、室温にて p-アミノベンズアミド (1. 28 g, 9. 10 mmol) 、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (3. 28 g, 14. 5 mmol) 及び酢酸 (0. 6 ml, 10. 5 mmol) を添加し、
20 終夜攪拌した。反応終了後、1 N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、洗浄後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣に、酢酸エチル (26 ml) を加え、懸濁させた。懸濁液を濾過し、得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=100/1で溶出) で精製し、4- [(1-ベンジ
25 ルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド (0. 84 g, 27%) を得た。

融点 : 192~193℃

実施例 11

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド・塩酸塩の合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

37

実施例 10 で得た 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベン
ズアミド (309 mg, 0.999 mmol) のテトラヒドロフラン (12.5
ml) 溶液に、室温にて 1N-塩酸/エーテル溶液 (2.5 ml, 2.50
mmol) を添加し、30 分間攪拌した。懸濁液を濾過して得られた析出物を、
5 メタノール (6 ml) / 水 (7 滴) 混合溶媒から再結晶化し、4- [(1-ベン
ジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド・塩酸塩 (117 mg, 30
%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.77-1.91 (2H, m), 2.0
5-2.09 (2H, m), 2.94-3.75 (5H, m), 4.25-4.
10 29 (2H, s), 6.58-6.67 (1H, m), 7.44-7.46 (3
H, m), 7.62-7.67 (4H, m), 10.98 (1H, m).

実施例 12

4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド・塩酸塩の合成

実施例 10 で得た 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベン
ズアミド (400 mg, 1.19 mmol) のエタノール (15 ml) 溶液に、
15 室温にてギ酸アンモニウム (400 mg)、10%-パラジウム/炭素 (80
mg) を添加し、9 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、濾液を濃縮
した。得られた残渣のエタノール (6 ml) 溶液に、室温にて 1N-塩酸/エー
テル溶液 (3 ml, 3.00 mmol) を添加し、30 分間攪拌した。懸濁液を
20 濾過して得られた析出物を、メタノール (5 ml) / 水 (0.5 ml) 混合溶媒
から再結晶化し、4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド・塩酸塩
(143 mg, 37%) を得た。

融点: 292~294°C (分解)

実施例 13

25 N- [4- (アミノカルボニル) フェニル] -1-ベンジルピペリジン-3-カル
ボキサミドの合成

(a) エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレート の合成

実施例 7 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、
エチル 3-ピペリジンカルボキシレートを原料に用いた。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

38

(b) 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸の合成

実施例 7 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、エチル 1-ベンジル-3-ピペリジンカルボキシレート为原料に用いた。

(c) N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジルピペリジン
5 3-カルボキサミドの合成

1-ベンジル-3-ピペリジンカルボン酸 (1.37 g, 6.23 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (28 ml) 溶液に、室温にて p-アミノベンズアミド (0.92 g, 6.54 mmol)、トリエチルアミン (1.3 ml, 9.33 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボ
10 ジイミド・塩酸塩 (1.79 g, 9.34 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾ
トリアゾール・一水和物 (0.93 mg, 6.88 mmol) を添加し、終夜攪
拌した。次に、反応液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、クロロホルムで
抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を
減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホル
ム/メタノール=95/5 で溶出) で精製し、N-[4-(アミノカルボニル)
15 フェニル]-1-ベンジルピペリジン-3-カルボキサミド (551 mg, 26
%) を得た。

融点: 211~212℃

実施例 14

20 N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-3-カルボキサミドの
合成

実施例 13 で得た N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]-1-ベンジル
ピペリジン-3-カルボキサミド (400 mg, 1.19 mmol) のエタノール
(15 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (400 mg)、10%-パラジウム
25 /炭素 (80 mg) を添加し、4 時間還流させた。反応終了後、セライト濾過し、
濾液を濃縮し、N-[4-(アミノカルボニル)フェニル]ピペリジン-3-カ
ルボキサミド (282 mg, 96%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.33-1.37 (2H, m), 1.50-1.61 (2H, m), 1.84 (1H, m), 2.39-2.43 (1H,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

39

m), 2.55–2.62 (1H, m), 2.81–2.85 (2H, m), 2.98–3.02 (2H, m), 7.20 (1H, br s), 7.63 (2H, d, J=8.6 Hz), 7.79 (3H, m), 10.14 (1H, s).

実施例 15

5 4- { [(4-アミノシクロヘキシル) カルボニル] アミノ} ベンズアミドの合成

(a) 4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸の合成

4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (4.30 g, 30.0 mmol) の tert-ブタノール (53 ml) 懸濁液に、室温にて水酸化ナトリウム (1.25 g, 31.3 mmol) の水 (23 ml) 溶液、及びジ-tert-ブチルジカーボネート (6.82 g, 31.2 mmol) を加え、終夜攪拌した。反応終了後、水 (90 ml) を注ぎ、ヘキサンで抽出した。水層に氷冷下にて 2N-塩酸を加え中和した後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、
15 硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して、4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (6.58 g, 90%) を得た。

(b) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ} カルボニル シクロヘキシルカルバメートの合成

4- [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸
20 (1.46 g, 6.23 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (28 ml) 溶液に、室温にて p-アミノベンズアミド (0.92 g, 6.54 mmol)、トリエチルアミン (1.3 ml, 9.33 mmol)、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.79 g, 9.34 mmol) 及び 1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (0.9
25 3 g, 6.88 mmol) を添加し、終夜攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後に濾過した。得られた固体を、更に水に懸濁させた後に、濾過して得られた固体を乾燥し、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ} カルボニル シクロヘキシルカルバメート (1.11 g, 49%, cis/trans 混合物) を得た。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

40

(c) 4- { [(4-アミノシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } ベンズアミドの合成

tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } カルボニル] シクロヘキシルカルバメート (290mg, 0.802mmol)

- 5 の塩化メチレン (5ml) 懸濁液に、室温にてトリフルオロ酢酸 (3.4ml) を添加し、終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を減圧留去して得られた残査を、水に溶かし、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。水溶液を濃縮する際に得られた析出物を濾過し、乾燥することにより、4- { [(4-アミノシクロヘキシル) カルボニル] アミノ } ベンズアミド (29mg, 収率: 14%) を得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.01–2.36 (m), 6.54 (1H, m), 7.20 (1H, m), 7.63–7.95 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 9.95–10.03 (1H, m).

実施例 16

- trans-4- { [4- (アミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ } ベンズアミドの合成

(a) trans-4- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } シクロヘキサンカルボン酸の合成

- 実施例 15 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、trans-4- (アミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸を原料に用いた。

(b) trans-tert-ブチル (4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } カルボニル] シクロヘキシル) メチルカルバメートの合成

- 実施例 15 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、trans-4- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } シクロヘキサンカルボン酸を原料に用いた。

(c) trans-4- { [4- (アミノメチル) シクロヘキシル] カルボニル } アミノ } ベンズアミドの合成

実施例 15 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

41

し、trans-tert-ブチル (4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } カルボニル] シクロヘキシル) メチルカルバメートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.82-0.95 (2H, m), 1.20-1.42 (3H, m), 1.74-1.85 (4H, m), 2.16-2.40 (2H, m), 2.77-2.81 (1H, m), 7.19 (1H, m), 7.64 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.79 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, m), 10.01 (1H, s).

実施例 17

10 4- [(ピペリジン-4-イルメチル) アミノ] ベンズアミドの合成

(a) 1-ベンジルピペリジン-4-カルバルデヒドの合成

ジイソプロピルアミン (14.8 ml, 106 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液に、 -78°C にて 1.59 M-n-ブチルリチウム (7.98 ml, 12.7 mmol) を 10 分間かけて滴下し、30 分間攪拌した。次に、 -78°C にて 2 M-トリメチルシリルジアゾメタン (6.34 ml, 12.7 mmol) を 5 分間かけて滴下し、30 分間攪拌した。更に、 -78°C にて 1-ベンジル-4-ピペリドン (2.0 g, 10.6 mmol) のテトラヒドロフラン (20 ml) 溶液を 30 分間かけて滴下し、 -78°C にて 1 時間、次いで室温にまで昇温し 30 分間攪拌、更に 2 時間還流した。反応終了後、反応液を氷に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣の酢酸エチル (200 ml) 溶液に、室温にてシリカゲル (10 g) を加え、終夜攪拌した。次に、溶媒を留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=50/1 で溶出) で精製し、1-ベンジルピペリジン-4-カルバルデヒド (1.19 g, 55%) を得た。

(b) 4- { [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) メチル] アミノ } ベンズアミドの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-ベンジル-4-ピペリドンに代わって、1-ベンジルピペリジン-4-カルバ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

42

ルデヒドを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 16–1. 24 (2H, m) , 1. 52 (1H, m) , 1. 67–1. 72 (2H, m) , 1. 83–1. 91 (2H, m) , 2. 77–2. 81 (2H, m) , 2. 90–2. 94 (2H, m) , 3. 42 (2H, s) , 6. 17 (1H, m) , 6. 51 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$) , 6. 80 (1H, m) , 7. 22–7. 32 (5H, m) , 7. 48 (1H, m) , 7. 60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$) .

(c) 4-[(ピペリジン-4-イルメチル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) メチル] アミノ} ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0. 96–1. 08 (2H, m) , 1. 58–1. 66 (3H, m) , 2. 35–2. 42 (2H, m) , 2. 87–2. 91 (4H, m) , 6. 17 (1H, m) , 6. 51 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$) , 6. 80 (1H, m) , 7. 49 (1H, m) , 7. 60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$) .

実施例18

4-[(1-ベンジルピペリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-ベンジル-4-ピペリドンに代わって、1-ベンジル-3-ピペリドン・塩酸塩・一水和物を用いた。

融点 : 158~160°C

実施例19

4-(ピペリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例18で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 30–1. 42 (2H, m) , 1. 58 (1H, m) , 1. 89 (1H, m) , 2. 09 (1H, m) , 2. 21–2.

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

43

2.8 (1H, m), 2.39–2.45 (1H, m), 2.75–2.79 (1H, m), 3.00–3.04 (1H, m), 3.41 (1H, m), 5.94 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 6.53 (2H, d, $J=8.6$ Hz), 6.80 (1H, m), 7.49 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6$ Hz).

実施例 20

4-[(1-ベンジルピロリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-ベンジル-4-ピペリドンに代わって、1-ベンジル-3-ピロリドンを用いた。

融点: 160~162°C

実施例 21

4-(ピロリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 14 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 20 で得た 4-[(1-ベンジルピロリジン-3-イル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.50–1.56 (2H, m), 1.92–2.03 (1H, m), 2.54–2.60 (1H, m), 2.69–2.89 (2H, m), 2.96–3.01 (1H, m), 3.78 (1H, m), 6.16 (1H, d, $J=6.8$ Hz), 6.51 (2H, d, $J=8.8$ Hz), 6.83 (1H, m), 7.52 (1H, m), 7.61 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

実施例 22

4-[(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメートの合成

トランス-4-アミノシクロヘキサノール (8.06 g, 70.0 mmol)

の t-ブタノール懸濁液 (122.5 ml) に、室温において水酸化ナトリウム (2.91 g, 72.8 mmol) の水溶液 (52.5 ml) を加えた後に、ジ-

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

44

t-ブチル ジカルボネート (15.9 g, 72.9 mmol) を加え、室温において終夜攪拌した。反応混合物に水を加え、n-ヘキサンで抽出した。懸濁した有機層を濾過後、乾燥し、tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (2.70 g) を白色固体として得た。また、水槽を1N-塩酸で中和後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製をすることにより、tert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (11.3 g) (併せて14.0 g, 93%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.06–1.20 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.69–1.76 (4H, m), 3.12–3.31 (2H, m), 4.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=7.5 Hz).

(b) tert-ブチル 4-オキシシクロヘキシルカルバメートの合成

塩化オキサリル (1.7 ml, 19.5 mmol) の塩化メチレン溶液 (30 ml) に、-60°Cでジメチルスルホキシド (2.0 ml, 28.2 mmol) の塩化メチレン溶液 (6 ml) を10分間かけて滴下し、更に-60°Cにおいて10分間攪拌した。次いでtert-ブチル 4-ヒドロキシシクロヘキシルカルバメート (2.56 g, 11.9 mmol) の塩化メチレン溶液 (140 ml) を35分間かけて滴下し、-60°Cにおいて40分間攪拌した。トリエチルアミン (8.4 ml, 60.3 mmol) を-60°Cにおいて加えた後に、室温まで自然に昇温した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄してから、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製をすることにより、tert-ブチル 4-オキシシクロヘキシルカルバメート (2.23 g, 88%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.06–1.20 (4H, m), 1.35 (9H, s), 1.69–1.76 (4H, m), 3.12–3.31 (2H, m), 4.48 (1H, s), 6.64 (1H, d, J=7.5 Hz).

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

45

(c) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに、tert-ブチル 4-オキシシクロ

5 ヘキシルカルバメートを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 14-1. 29 (1H, m) , 1. 37 (s, 9H, Boc) , 1. 57-1. 60 (1H, m) , 1. 76 (1H, m) , 1. 92-1. 98 (1H, m) , 3. 18 (1H, m) , 3. 36 (1H, m) , 5. 89-5. 86 (1H, m) , 6. 50-6.54 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) , 6. 76-6. 79 (1H, m) , 7. 50 (1H, m) , 7. 59-7. 60 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) .

(d) 4- [(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } シクロヘキシルカルバメート (167mg, 0. 501mmol) の塩化メチレン (4ml) 懸濁液に、トリフルオロ酢酸 (2. 2ml) を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、濃縮することにより、4- [(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩 (230mg, 100%) を得た。

20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 15-1. 45 (2H, m) , 1. 63-1. 71 (3H, m) , (1H, m) , 3. 21-3. 30 (1H, m) , 6. 54-6. 57 (2H, d, $J=8.7\text{ Hz}$) , 6. 84 (1H, m) , 7. 50 (1H, m) , 7. 61-7. 62 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$) .

実施例 23

25 4- (テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに、テトラヒドロ-4H-ピラン-4-オンを用いた。

融点 : 208 ~ 210°C

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

46

実施例 2 4

4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアミド・トリフロオロ酢酸塩の合成

(a) tert-ブチル 4- [4- (アミノカルボニル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

- 5 p-ヒドロキシベンズアミド (343 mg, 2.50 mmol) のテトラヒドロフラン (10 ml) 溶液に、tert-ブチル 4-ヒドロキシ-1-ピペリジンカルボキシレート (503 mg, 2.50 mmol) 及びトリフェニルホスフィン (656 mg, 2.50 mmol) を加えた後に、氷冷下にてエチル アゾジカルボキシレート (1.15 ml, 2.50 mmol) を添加し、室温にて
- 10 終夜攪拌した。次に、反応混合物を濃縮して得られた粗製品のシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=99/1) で精製し、tert-ブチル 4- [4- (アミノカルボニル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (169 mg, 21%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.39 (s, 9H), 1.45-1.60 (1H, m), 1.89-1.92 (1H, m), 3.13-3.20 (2H, m), 3.62-3.69 (2H, m), 4.61-4.66 (1H, m), 6.99 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.15 (1H, m), 7.80 (1H, m), 7.81 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) .
- 15

- (b) 4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアミド・トリフロオロ酢酸
- 20 塩の合成

実施例 2 2 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4- [4- (アミノカルボニル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.74-1.84 (2H, m), 2.07-2.11 (2H, m), 3.05-3.24 (4H, m), 4.65-4.75 (1H, m), 7.03 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.19 (1H, m), 7.83 (3H, m), 8.55 (1H, m) .
- 25

実施例 2 5

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ] ベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

47

実施例 24 で得た 4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアミド・トリフロロ酢酸塩 (125 mg, 0.375 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (7 ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (0.076 ml, 0.748 mmol) 及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (169 mg, 0.750 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を 1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/メタノール=100/1 で溶出) で精製し、4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) オキシ] ベンズアミド (44 mg, 38%) を得た。

融点: 166~168℃

実施例 26

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ] ベンズアミドの合成

15 実施例 10 で得た 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド (309 mg, 0.999 mmol) のメタノール (6 ml) 溶液に、酢酸 (0.29 ml, 5.07 mmol)、パラホルムアルデヒド (0.67 g, 8.00 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (314 mg, 5.00 mmol) を氷冷下にて添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、有機層を飽和食塩水で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=97/3 で溶出) で精製し、4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ] ベンズアミド (240 mg, 74%) を得た。

25 融点: 181~183℃

実施例 27

4- [メチル (ピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 14 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 26 で得た 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

48

ノ] ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 54–1. 66 (4H, m) , 2. 57–2. 66 (2H, m) , 2. 76 (3H, s) , 2. 99–3. 03 (2H, m) , 3. 75–3. 82 (1H, m) , 6. 74 (2H, d, $J=9. 2\text{ Hz}$) , 6. 89 (1H, br s) , 7. 60 (1H, br s) , 7. 70 (2H, d, $J=9. 0\text{ Hz}$) .

実施例 28

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドの合成

- 10 (a) メチル 2-メトキシ-4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンゾエートの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、*p*-アミノベンズアミドの代わりに、メチル 4-アミノ-2-メトキシベンゾエートを用いた。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 34–1. 44 (2H, m) , 1. 85–1. 88 (2H, m) , 2. 04–2. 11 (2H, m) , 2. 74–2. 78 (2H, m) , 3. 28–3. 32 (1H, m) , 3. 45 (2H, s) , 3. 64 (3H, s) , 3. 71 (3H, s) , 6. 16 (1H, d, $J=8. 6\text{ Hz}$) , 6. 16 (1H, s) , 6. 34 (1H, d, $J=7. 7\text{ Hz}$) , 7. 21–7. 34 (5H, m) , 7. 52 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$) .

(b) 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-メトキシ安息香酸の合成

- メチル 2-メトキシ-4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンゾエート (885 mg, 2. 50 mmol) のテトラヒドロフラン (4 ml) /メタノール (4 ml) 混合溶液に、4*N*-水酸化ナトリウム水溶液 (2. 5 ml) を加え、室温にて6時間攪拌した。4*N*-水酸化ナトリウム水溶液 (1 ml) を加えた後に、室温にて終夜攪拌した。さらに4*N*-水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えた後に、室温にて再度終夜攪拌した。反応終了後、氷冷下において1*N*-塩酸を加え中和し、混合物を濃縮した。残渣をクロロホルム/メ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

49

タノール混合溶液に懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝99／1で溶出）で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシ安息香酸（695 mg, 82%）を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.33-1.44 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.16 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.17 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.22-7.34 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

(c) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシベンズアミドの合成

- 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシ安息香酸（221 mg, 0.649 mmol）のN, N-ジメチルホルムアミド（6
15 ml）溶液に、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩（187 mg, 0.975 mmol）、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物（132 mg, 0.977 mmol）、ジイソプロピルエチルアミン（0.45 ml, 2.58 mmol）及び塩化アンモニウム（70 mg, 1.31 mmol）を添加し、室温にて終夜攪拌した。次に、反応液を飽和炭酸
20 水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝200／1で溶出）並びにプレパラティブTLC（クロロホルム／メタノール＝90／10で展開）で精製し、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メ
25 トキシベンズアミド（56 mg, 25%）を得た。

融点：155～157℃

実施例29

2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

50

実施例 28 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.34-1.37 (2H, m), 1.88-1.92 (3H, m), 2.68-2.75 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.82 (3H, s), 6.21-6.23 (3H, m), 7.03 (1H, br s), 7.31 (1H, br s), 7.66 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

実施例 30

3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

10 (a) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-3-メトキシ安息香酸の合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドの代わりに、4-アミノ-3-メトキシ安息香酸を用いた。

15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.33-1.44 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.73 (3H, s), 6.16 (1H, d, $J=8.0\text{ Hz}$), 6.17 (1H, s), 6.30 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.22-7.34 (5H, m), 7.53 (1H, d, $J=8.5\text{ Hz}$).

20 (b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-3-メトキシベンズアミドの合成

実施例 28 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-3-メトキシ安息香酸を原料に用いた。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.43-1.53 (2H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.31 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.80 (3H, s), 5.20 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.59 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.21-7.34 (6H, m), 7.43 (1H, dd,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

51

$J = 1.8, 8.4 \text{ Hz}$).

(c) 3-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-
5 - [(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メトキシベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.23-1.35 (2H, m), 1.82-1.86 (3H, m), 2.50-2.59 (2H, m), 2.91-2.95 (2H, m), 3.34 (1H, m), 3.80 (3H, s), 4.89
10 (1H, d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 6.55 (1H, d, $J = 8.4 \text{ Hz}$), 6.90 (1H, br s), 7.31 (1H, d, $J = 1.8 \text{ Hz}$), 7.38 (1H, dd, $J = 1.7, 8.1 \text{ Hz}$), 7.62 (1H, br s).

実施例31

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチルベンズアミ
15 ドの合成

(a) メチル 3-メチル-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]ベンゾエートの合成

実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-
アミノベンズアミドの代わりに、メチル 4-アミノ-3-メチルベンゾエ
20 トを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.50-1.60 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.03-2.09 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.78-2.82 (2H, m), 3.35 (1H, m), 3.47 (2H, s), 3.72 (3H, s), 5.16 (1H, d, $J = 7.9 \text{ Hz}$), 6.
25 61 (1H, d, $J = 8.8 \text{ Hz}$), 7.21-7.34 (5H, m), 7.55 (1H, d, $J = 1.5 \text{ Hz}$), 7.52 (1H, dd, $J = 1.8, 8.6 \text{ Hz}$).

(b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メチル安息香酸の合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

52

実施例 28 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、メチル 3-メチル-4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンゾエートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.52-1.59 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.08 (3H, s), 2.78-2.81 (2H, m), 3.32 (1H, m), 3.47 (2H, s), 5.07 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.21-7.34 (5H, m), 7.53 (1H, d), 7.59 (1H, dd).

10 (c). 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-メチルベンズアミドの合成

実施例 28 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-メチル安息香酸を原料に用いた。

15 融点: 156~158°C

実施例 32

3-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 14 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 31 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-メ

20 チルベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.44-1.55 (2H, m), 1.91-1.95 (2H, m), 2.09 (3H, s), 2.72-2.79 (2H, m), 3.09-3.13 (2H, m), 3.46 (1H, m), 4.97 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.58 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.84
25 (1H, br s), 7.53-7.57 (3H, m).

実施例 33

4-[(1-ベンジルアゼパン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

(a) 1-ベンジル-4-アゼパノンの合成

1-ベンジル-4-ピペリドン (2.0 g, 10.6 mmol) のメタノール

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

53

(4 ml) 溶液に、 -15°C にてN-メチル-N-ニトロソウレタン (1.39 ml, 10.8 mmol) を -5°C 以下を保つように30分間かけて滴下した。この間に、酸化バリウム (65 mg, 0.423 mmol) を少量ずつ加えた。 -15°C にて終夜攪拌後、濾過して得られた濾液を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加えた。不溶物を濾別した後に、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノン (662 mg, 31%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.84 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.60 (2H, m), 2.73 (4H, s), 3.65 (2H, s), 7.25 (5H, m).

(b) 4-[(1-ベンジルアゼパン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

15 実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに、1-ベンジル-4-アゼパノンを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.58-1.91 (6H, m), 2.54-2.57 (4H, m), 3.58-3.63 (1H, m), 3.63 (2H, s), 6.04 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 6.47 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.81 (1H, br s), 7.22-7.32 (5H, m), 7.49 (1H, br s), 7.60 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

実施例34

4-(アゼパン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

25 実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例33で得た4-[(1-ベンジルアゼパン-4-イル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.39-1.90 (6H, m), 2.64-2.81 (3H, m), 3.50-3.52 (1H, m), 6.03 (1H,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

54

d, $J=7.7\text{ Hz}$), 6.47 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.81 (1H, br s), 7.45 (1H, m), 7.60 (2H, d, $J=8.6\text{ Hz}$).

実施例 35

- 5 エチル 3- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレートの合成

p-アミノベンズアミド (953 mg, 7.00 mmol) のメタノール (42 ml) 溶液に、酢酸 (2.0 ml, 34.9 mmol) 及びN-エトキシカルボニル-4-トロピノン (2.11 g, 10.5 mmol) を室温にて添加した

- 10 後に、氷水浴中でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (2.20 g, 35.0 mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。次に、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール) で精製し、エチル 3- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } -8-アザビシクロ [3. 2. 1] オクタン-8-カルボキシレート (419 mg, 19%) を得た。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ : 1.18 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.70-1.87 (4H, m), 2.06-2.08 (4H, m), 3.58-3.59 (1H, m), 4.04 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 4.08-20 4.10 (2H, m), 6.14 (1H, d, $J=3.8\text{ Hz}$), 6.52 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.84 (1H, br s), 7.53 (1H, m), 7.63 (2H, d, $J=8.4\text{ Hz}$).

実施例 36

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) カルボニル] ベンズアミドの合成

- 25 (a) ベンジル 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) カルボニル] ベンゾエートの合成

4- (4-ヒドロキシカルボニルベンゾイル) ピペリジン・一塩酸塩 (472 mg, 1.75 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (9 ml) 懸濁液に、塩化ベンジル (1.0 ml, 8.69 mmol) 及び炭酸カリウム (1.21 g,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

55

8. 75 mmol) を加えた後に、80℃にて17時間攪拌した。反応終了後、反応懸濁液を濾過し、濾液を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチルで希釈した。水で洗浄した後に、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製（クロロホルム／酢酸エチル＝9／1で溶出）による精製を行い、ベンジル 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルボニル]ベンゾエート（351 mg, 49%）を得た。

(b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルボニル]安息香酸の合成

10 ベンジル 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルボニル]ベンゾエート（351 mg, 0.849 mmol）のエタノール（10 ml）溶液に、4N-水酸化ナトリウム水溶液（2.1 ml）を加え、還流条件下にて2.5時間攪拌した。反応終了後、冷却後1N-塩酸を加え中和し（pH 7）、混合物を濃縮した。残渣をメタノールに懸濁させ、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のプレパラティブTLCによる精製（クロロホルム／メタノール＝1／1で展開）を行い、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルボニル]安息香酸（262 mg, 95%）を得た。

(c) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルボニル]ベンズアミドの合成

20 実施例28(c)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルボニル]安息香酸を原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.50-1.62 (2H, m), 1.73-1.76 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.81-2.88 (2H, m), 3.33-3.48 (1H, m), 3.48 (2H, s), 7.21-7.34 (5H, m), 7.55 (1H, br s), 7.94-8.02 (4H, m), 8.13 (1H, m).

実施例37

4-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

56

- 実施例 36 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)カルボニル]ベンズアミド (60.0 mg, 0.186 mmol) のエタノール (14 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (60.0 mg) と 10%-パラジウム/炭素 (15 mg) を添加し、還流条件下にて 4 時間攪拌した。反応終了後、セライト濾過し、
- 5 濾液を濃縮して得られた粗製物のプレパラティブ TLC による精製 (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100/100/2 (1回) & 100/100/5 (1回)) を行い、4-(ピペリジン-4-イルカルボニル)ベンズアミド (6.0 mg, 14%) と 4-[ヒドロキシ(ピペリジン-4-イル)メチル]ベンズアミド (14.8 mg, 34%) をともに白色固体として得た。
- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.29-1.45 (2H, m), 1.57-1.68 (2H, m), 2.60-2.64 (2H, m), 2.92-2.96 (2H, m), 3.45-3.53 (1H, m), 4.10-4.14 (1H, m), 7.54 (1H, br s), 7.95-8.02 (4H, m), 8.13 (1H, br s).

15 実施例 38

4-[ヒドロキシ(ピペリジン-4-イル)メチル]ベンズアミドの合成

実施例 37 と同様の方法にて掲題の化合物を合成した。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.00-1.22 (2H, m), 1.48-1.66 (2H, m), 2.24-2.35 (2H, m), 2.72-2.90 (2H, m), 4.27 (1H, d, $J=6.4\text{ Hz}$), 5.19 (1H, br s), 7.28 (1H, br s), 7.31 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.79 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.89 (1H, br s).
- 20

実施例 39.

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]ベンズアミドの合成

- 25 (a) 4-(ピペリジン-4-イルメチル)安息香酸・一塩酸塩の合成

4-(4-ヒドロキシカルボニルベンゾイル)ピペリジン・一塩酸塩 (809 mg, 3.00 mmol) の水 (5.5 ml) と濃塩酸 (0.5 ml) の混合溶液に、10%-パラジウム/炭素 (10 mg) を添加し、水素雰囲気下、70℃にて 7 時間 (2 等量の水素を吸収するまで) 攪拌した。反応終了後、セライト濾

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

57

過し、濾液を濃縮した。濃縮中に析出した固体を濾過後、乾燥し、4-(ピペリジン-4-イルメチル)安息香酸・一塩酸塩(472mg, 62%)を得た。

(b) ベンジル 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]ベンゾエートの合成

5 実施例36(a)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-(ピペリジン-4-イルメチル)安息香酸・一塩酸塩を原料に用いた。

(c) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]安息香酸の合成
実施例36(b)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、

10 ベンジル 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]ベンゾエートを原料に用いた。

(d) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]ベンズアミドの合成

実施例28(c)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]安息香酸を原料に用

15 いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.12-1.23 (2H, m), 1.47-1.51 (3H, m), 1.79-1.86 (2H, m), 2.52-2.54 (2H, m), 2.72-2.76 (2H, m), 3.43 (2H, s), 7.19-7.31 (8H, m), 7.76 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.

20 88 (1H, br s).

実施例40

4-(ピペリジン-4-イルメチル)ベンズアミドの合成

実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例39で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)メチル]ベンズア

25 ミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.94-1.07 (2H, m), 1.42-1.56 (3H, m), 1.98 (1H, br), 2.26-2.38 (2H, m), 2.50 (2H, m), 2.83-2.86 (2H, m), 7.20 (2H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 7.26 (1H, br s), 7.76 (2H,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

58

d, $J = 8.3 \text{ Hz}$), 7.88 (1H, br s).

実施例 4 1

4-ピペラジン-1-イルベンズアミドの合成

(a) 4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズニトリルの合成

- 5 4-フルオロベンズニトリル (2.50 g, 20.4 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (25 ml) 溶液に、1-ベンジルピペラジン (4.3 ml, 24.2 mmol) と炭酸カリウム (5.65 g, 40.9 mmol) を添加し、120℃にて18時間攪拌した。反応終了後、炭酸カリウムを濾別し、濾液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。
- 10 濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン/酢酸エチル) を行い、4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズニトリル (4.92 g, 87%) を得た。

(b) 4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズアミドの合成

- 4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズニトリル (832 mg, 3.00 mmol) の濃硫酸 (6 ml) 溶液を、80℃で1時間攪拌した。反応終了後、氷水に注ぎ、4N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後に、懸濁液を濾過し、濾物として得るとともに、濾液からも酢酸エチルで抽出し、4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズアミド (823 mg, 93%) を白色固体として得た。

- 20 (c) 4-ピペラジン-1-イルベンズアミドの合成

実施例 14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-(4-ベンジルピペラジン-1-イル)ベンズアミドを原料に用いた。

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 2.78-2.81 (4H, m), 3.11-3.14 (4H, m), 6.89 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$), 6.99 (1H, br s), 7.68 (1H, br s), 7.72 (2H, d, $J = 9.0 \text{ Hz}$).
- 25

実施例 4 2

tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-3-クロフェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

59

(a) 4- { [1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] アミノ } -2-クロロ安息香酸の合成

4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (858 mg, 5.00 mmol) のメタノール (30 ml) 溶液に、酢酸 (1.5 ml, 26.2 mmol) 及びtert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (1.52 g, 7.48 mmol) を室温にて添加した後に、氷水浴中でシアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.57 g, 25.0 mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (クロロホルム/メタノール=97/3で溶出) を行い、少量の不純物を伴う4- { [1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] アミノ } -2-クロロ安息香酸 (1.70 g) を得た。

(b) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -3-クロロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

少量の不純物を伴う4- { [1- (tert-ブトキシカルボニル) ピペリジン-4-イル] アミノ } -2-クロロ安息香酸 (1.70 g) のN, N-ジメチルホルムアミド (45 ml) 溶液に、1-エチル-3- (3-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・塩酸塩 (1.41 g, 7.36 mmol) 、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (997 mg, 7.38 mmol) 、ジイソプロピルエチルアミン (3.45 ml, 19.8 mmol) 及び塩化アンモニウム (526 mg, 9.83 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (クロロホルム/酢酸エチル=5/1で溶出) 及びプレパラティブTLCによる精製 (クロロホルム/酢酸エチル=5/1で展開) を行い、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -3-クロロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレート (598 mg, 二工程通算23%) を得た。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

60

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.18–1.24 (2H, m), 1.39 (9H, s), 1.82–1.85 (2H, m), 2.90 (2H, m), 3.41–3.45 (1H, m), 3.82–3.87 (2H, m), 6.13 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.19 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{ Hz}$),
 5 6.59 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.20 (1H, br s), 7.26 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.43 (1H, m).

実施例 43

2-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミド・トリフルオロ酢酸塩の合成

- 10 実施例 22 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 42 で得た tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-3-クロロフェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート为原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.44–1.55 (2H, m), 1.95–2.03 (2H, m), 2.94–3.04 (2H, m), 3.27–3.35 (2H, m), 3.51–3.60 (1H, m), 6.54 (1H, dd, $J=2.2, 8.4\text{ Hz}$), 6.62 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 7.18 (1H, m), 7.27 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.45 (1H, m).

実施例 44

- 20 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-クロロベンズアミドの合成

(a) 4-アミノ-2-クロロベンズアミドの合成

- 4-アミノ-2-クロロ安息香酸 (858 mg, 5.00 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (50 ml) 溶液に、塩化アンモニウム (1.07 g, 20.0 mmol)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド・塩酸塩 (2.88 g, 15.0 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール・一水和物 (2.03 g, 0.15.0 mmol) 及びジイソプロピルエチルアミン (7.0 ml, 40.2 mmol) を添加し、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ、得られた析出物を濾

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

61

別した。濾液に塩化ナトリウムを加え、酢酸エチル及びクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製（クロロホルム／メタノール＝50／1で溶出）を行い、4-アミノ-2-クロロベンズアミド（673mg, 579%）を得た。

(b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-クロロベンズアミドの合成

実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドの代わりに、4-アミノ-2-クロロベンズアミドを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.30-1.41 (2H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.24-3.30 (1H, m), 3.46 (2H, s), 6.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.49 (1H, dd, $J=2.2, 8.7\text{ Hz}$), 6.56 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.18 (1H, br s), 7.21-7.34 (6H, m), 7.42 (1H, br s).

実施例45

3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)フェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート

p-アミノベンズアミド (2.72g, 20.0mmol) の1, 2-ジクロロエタン (80ml) 溶液に、tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (8.12g, 39.9mmol) の1, 2-ジクロロエタン (3ml) 溶液、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (11.3g, 50.1mmol) 及び酢酸 (2.3ml, 40.29mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出し、有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製（クロロホルム／メタノール＝95／5で溶出、及びクロロホルム／酢酸

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

62

エチル=3/2で溶出)を行い、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレート (5.73 g, 90%) を得た。

(b) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレート (958 mg, 3.00 mmol) の2-プロパノール (25 ml) 溶液に、N-クロロコハク酸イミド (401 mg, 3.00 mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した後に、60℃にて4時間攪拌した。

10 反応終了後、溶媒を留去し、残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン/酢酸エチル=1/2で溶出) を行い、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレート (790 mg, 75%) を得た。

15 (c) 3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレート (850 mg, 2.40 mmol) の塩化メチレン (15 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (9.5 ml) を加えた後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、濃縮して、1N-水酸化ナトリウム水溶液を加えた後に、酢酸エチルとクロロホルムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した後に、濾液を濃縮して、3-クロロ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド (383 mg, 63%) を得た。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.30-1.42 (2H, m) , 1.80-1.84 (2H, m) , 2.02 (1H, br) , 2.54-2.57 (2H, m) , 2.90-2.94 (2H, m) , 3.41-3.44 (1H, m) , 5.22 (1H, d, J=8.1 Hz) , 6.78 (1H, d, J=8.8 Hz) , 7.06 (1H, br s) , 7.66 (1H, dd, J=2.0, 8.6 Hz) , 7.72 (1H, br s) , 7.80 (1H, d, J=2.0 Hz)

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

63

z) .

実施例 4 6

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-3-クロロベンズアミドの合成

- 5 実施例 4 5 で得た 3-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド (100 mg, 0.394 mmol) の 1, 2-ジクロロエタン (4 ml) 溶液に、ベンズアルデヒド (0.052 ml, 0.512 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (222 mg, 0.985 mmol) 及び酢酸 (0.045 ml, 0.786 mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、1 N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチル抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のプレパラティブ TLC による精製 (クロロホルム/メタノール=9/1 で溶出) を行い、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-3-クロロベンズアミド (96 mg, 71%) を白色固体として得た。
- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.50-1.60 (2H, m), 1.84-1.87 (2H, m), 2.06-2.13 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.41 (1H, m), 3.47 (2H, s), 5.26 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.78 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.05 (1H, br s), 7.21-7.34 (5H, m), 7.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.71 (1H, br s), 7.79 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$) .
- 20

実施例 4 7

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メチルベンズアミドの合成

- 25 (a) 2-メチル-4-ニトロベンズニトリルの合成

2-ブロモ-5-ニトロトルエン (7.56 g, 35.0 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (8 ml) 懸濁液に、シアン化銅 (3.76 g, 42.0 mmol) を加え、145℃で5時間攪拌した。反応終了後、塩化第2鉄・6水和物 (9.0 g) の 1 N-塩酸 (67 ml) 溶液に注ぎ、60℃にて20分間

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

64

攪拌した後に、酢酸エチルで抽出し、水で洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製（ヘキサン／クロロホルム＝5／5で溶出）を行い、2-メチル-4-ニトロベンゾニトリル（4.92 g, 87%）を得た。

5 (b) 4-アミノ-2-メチルベンゾニトリルの合成

2-メチル-4-ニトロベンゾニトリル（3.80 g, 23.4 mmol）のエタノール（140 ml）溶液に、塩化スズ・2水和物（18.5 g, 82.0 mmol）を加え、還流条件下で3時間攪拌した。反応終了後、溶媒を留去して得られた残渣を、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。洗浄中に得られた析出物をセライト濾過した後に、濾液を酢酸エチルで抽出し、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、4-アミノ-2-メチルベンゾニトリル（2.89 g, 94%）を得た。

(c) 4-アミノ-2-メチルベンズアミドの合成

4-アミノ-2-メチルベンゾニトリル（793 mg, 6.00 mmol）の濃硫酸（12 ml）溶液を、80℃で1時間攪拌した。反応終了後、氷水に注ぎ、4-N-水酸化ナトリウム水溶液を加えてアルカリ性にした後に、懸濁液を濾過し、濾物として得るとともに、濾液からも酢酸エチルで抽出し、4-アミノ-2-メチルベンズアミド（882 mg, 98%）を白色固体として得た。

20 (d) 4-[(1-ベンジルピペリジイン-4-イル)アミノ]-2-メチルベンズアミドの合成

実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドの代わりに、4-アミノ-2-メチルベンズアミドを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.30–1.40 (2H, m), 1.83–1.87 (2H, m), 2.03–2.10 (2H, m), 2.29 (3H, s), 2.74–2.78 (2H, m), 3.21–3.23 (1H, m), 3.45 (2H, s), 5.71 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.33–6.35 (2H, m), 6.81 (1H, br s), 7.20–7.34 (7H, m).

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

65

実施例 48

2-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例 14 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 47 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-メ

5 チルベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.13-1.26 (2H, m), 1.80-1.83 (2H, m), 2.30 (3H, s), 2.52-2.56 (2H, m), 2.90-2.94 (2H, m), 5.71 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.33-6.35 (2H, m), 6.80 (1H, br s), 7.20-7.23 (3H, m).

実施例 49

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシベンズアミドの合成

実施例 28 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-
15 -メトキシベンズアミド (1.20 g, 3.54 mmol) の塩化メチレン (36 ml) 溶液に、1M-三臭化ホウ素/塩化メチレン溶液 (10.6 ml, 10.6 mmol) を滴下した後に、室温にて終夜攪拌した。更に、1M-三臭化ホウ素/塩化メチレン溶液 (4.3 ml, 4.3 mmol) を加えた後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、氷水浴中で水を滴下し、室温にてしばらく攪拌した。
20 クロロホルムで抽出した際に生じた不溶物と、水層を濃縮して得た残渣について、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=90/10/0.1 で溶出、及び酢酸エチル/メタノール=100/1.5 で溶出) 並びにプレパラティブ TLC による精製 (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=90/10/0.1 で展開) を行い、4-[(1-ベン
25 ンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシベンズアミド (438 mg, 収率: 38%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.35-1.38 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 2.02-2.10 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.22 (1H, m), 3.45 (2H, br s), 5.

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

66

8.8 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.05 (1H, dd, $J=2.2, 8.8$ Hz), 6.15 (1H, d, $J=7.7$ Hz), 7.22–7.31 (6H, m), 7.47 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.82 (1H, br s), 13.31 (1H, s).

5 実施例 50

2-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例 14 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 49 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシベンズアミドを原料に用いた。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.17–1.25 (2H, m), 1.78–1.81 (2H, m), 2.54 (2H, m), 2.88–2.92 (2H, m), 3.22–3.24 (1H, m), 4.35 (1H, m), 5.87 (1H, d, $J=1.8$ Hz), 6.02–6.05 (1H, m), 6.12 (1H, d, $J=7.0$ Hz), 7.25 (1H, br s), 7.46 (1H, d, $J=8.8$ Hz), 7.87 (1H, br s).
- 15

実施例 51

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-ヒドロキシベンズアミドの合成

- 実施例 49 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 30 (b) で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-メトキシベンズアミドを原料に用いた。
- 20

- $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.43–1.46 (2H, m), 1.87–1.90 (2H, m), 2.14 (2H, m), 2.76–2.79 (2H, m), 3.28 (1H, m), 3.50 (2H, br s), 4.73 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.48 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 6.79 (1H, br s), 7.18–7.35 (7H, m), 7.49 (1H, br s), 9.43 (1H, s).
- 25

実施例 52

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

67

3-ヒドロキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例51で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-3-ヒドロキシベンズアミドを原料に用いた。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.18-1.28 (2H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.50-2.56 (2H, m), 2.89-2.93 (2H, m), 3.32 (1H, m), 4.75 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.44 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.74 (1H, br s), 7.15-7.18 (2H, m), 7.43 (1H, br s).

10 実施例53

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-プロポキシベンズアミドの合成

- 実施例49で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-ヒドロキシベンズアミド (55mg, 0.169mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (4ml) 溶液に、1-ブロモプロパン (16 μ l, 10.6mmol) と炭酸カリウム (25mg, 0.181mmol) を加えた後に、70 $^{\circ}\text{C}$ にて5時間攪拌した。反応終了後、水に注ぎ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のプレパラティブTLCによる精製 (クロロホルム/メタノール=90/10で溶出)
- 15 20 を行い、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-プロポキシベンズアミド (48mg, 78%) を得た。

- 25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 1.33-1.43 (2H, m), 1.72-1.81 (2H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.74-2.78 (2H, m), 3.27 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.99 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 6.11 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.18-6.21 (2H, m), 7.07 (1H, br s), 7.22-7.34 (6H, m), 7.65 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$).

実施例54

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

68

4- (ピペリジン-4-イルアミノ) -2-プロポキシベンズアミドの合成

実施例53で得た4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-
 5 プロポキシベンズアミド (45.0 mg, 0.122 mmol) のエタノール
 (5 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (45.0 mg) と10%-パラジウム/
 炭素 (14 mg) を添加し、還流条件下にて4時間攪拌した。反応終了後、セラ
 イト濾過し、濾液を濃縮して得られた粗製物のプレパラティブTLCによる精製
 (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=90/10/0.1で展開) を行
 い、4- (ピペリジン-4-イルアミノ) -2-プロポキシベンズアミド (19.
 0 mg, 56%) を得た。

10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 0.98 (3H, t, $J=7.3\text{ Hz}$) ,
 1.14-1.25 (2H, m) , 1.72-1.84 (4H, m) , 2.00
 (1H, br s) , 2.50-2.55 (2H, m) , 2.89-2.93
 (2H, m) , 3.99 (2H, t, $J=6.4\text{ Hz}$) , 6.10 (1H, d,
 $J=8.1\text{ Hz}$) , 6.18-6.20 (2H, m) , 7.07 (1H, br
 15 s) , 7.28 (1H, br s) , 7.65 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$) .

実施例55

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-イソプロポキシベ
 ンズアミドの合成

実施例49で得た4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-
 20 -ヒドロキシベンズアミド (96.0 mg, 0.295 mmol) のN, N-ジ
 メチルホルムアミド (5 ml) 溶液に、ヨウ化イソプロピル (0.031 ml,
 0.311 mmol) と炭酸セシウム (101 mg, 0.310 mmol) を加
 えて、70℃にて18時間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルとトル
 エンの(約1:1)混合液で抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過
 25 した。濾液を濃縮して得られた粗製物のプレパラティブTLCによる精製 (クロ
 ロホルム/メタノール=90/10で展開) を行い、4- [(1-ベンジルピペ
 リジン-4-イル) アミノ] -2-イソプロポキシベンズアミド (71.2 mg,
 66%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.31 (6H, d, $J=6.1\text{ Hz}$) ,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

69

1. 30-1. 39 (2H, m), 1. 85-1. 89 (2H, m), 2. 05
 -2. 12 (2H, m), 2. 74-2. 78 (2H, m), 3. 28 (1H,
 b r s), 3. 46 (2H, s), 4. 62-4. 69 (1H, m), 6. 0
 8 (1H, d, J=8. 1Hz), 6. 18-6. 21 (2H, m), 7. 04
 5 (1H, b r s), 7. 23-7. 32 (6H, m), 7. 66 (1H, d,
 J=8. 6Hz).

実施例 56

2-イソプロポキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例 54 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実
 10 施例 55 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-イ
 ソプロポキシベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 32 (6H, d, J=6. 1Hz),
 1. 32-1. 37 (2H, m), 1. 86-1. 90 (2H, m), 2. 64
 -2. 71 (2H, m), 3. 01-3. 05 (2H, m), 3. 39-3. 4
 15 6 (1H, b r s), 4. 62-4. 70 (1H, m), 6. 16 (1H, d,
 J=7. 5Hz), 6. 18-6. 23 (2H, m), 7. 06 (1H, b r
 s), 7. 34 (1H, b r s), 7. 67 (1H, d, J=8. 4Hz).

実施例 57

4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-3-(トリフルオロメチル)ベンズアミ
 20 ドの合成

(a) tert-ブチル 4-{ [4-(アミノカルボニル)-2-(トリフ
 ルオロメチル) フェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート

実施例 45 (a) で得た tert-ブチル 4-{ [4-(アミノカルボニ
 ル) フェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート (208mg, 0.
 25 651mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (2ml) 溶液に、4-ジメ
 チルアミノピリジン (80mg, 0. 655mmol) と S-(トリフルオロメ
 チル)-3, 7-ジニトロジベンゾチオフェニウム トリフルオロメタンスルホ
 ネート (321mg, 0. 652mmol) を加え、室温にて終夜攪拌した。反
 応混合物を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した後に、有機層を硫酸マグネシウムで

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

70

脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製（クロロホルム／メタノール＝95／5で溶出）とプレパラティブTLCによる精製（酢酸エチル／メタノール＝100／1.5で展開）を行い、tert-ブチル 4-（[4-（アミノカルボニル）-2-（トリフルオロメチル）フェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート（31.6 mg, 13%）を得た。

(b) 4-（ピペリジン-4-イルアミノ）-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミドの合成

実施例45（c）の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4-（[4-（アミノカルボニル）-2-（トリフルオロメチル）フェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.44-1.54 (2H, m), 1.85-1.92 (2H, m), 2.68-2.76 (2H, m), 2.66 (3H, s), 3.03-3.08 (2H, m), 3.62 (1H, m), 5.13 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.96 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.15 (1H, br s), 7.86 (1H, br s), 7.92 (1H, dd, $J=1.8, 9.0\text{ Hz}$), 7.98 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

実施例58

4-〔(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ〕-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミドの合成

実施例46の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例57で得た4-（ピペリジン-4-イルアミノ）-3-（トリフルオロメチル）ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.51-1.61 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.09-2.16 (2H, m), 2.72-2.75 (2H, m), 3.47 (1H, m), 3.47 (2H, s), 5.03 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 6.93 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.14 (1H, br s), 7.21-7.34 (5H, m), 7.84 (1H,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

71

b r s), 7.91 (1H, dd, J=2.0, 8.8 Hz), 7.97 (1H, d, J=2.0 Hz).

実施例 59

5 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミドの合成

(a) 4-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ) アニリンの合成

3-トリフルオロメトキシアニリン (3.84 g, 21.2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (11 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (3.78 g, 21.2 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (11 ml) 溶液
10 を室温にて40分間かけて滴下し、滴下終了後、終夜攪拌した。反応終了後、反応混合物を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン/クロロホルム=6/4) を行い、4-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ) アニリン (4.96 g, 91%) を得た。

15 (b) tert-ブチル 4-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニルカルバメートの合成

4-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ) アニリン (510 mg, 1.99 mmol) のtert-ブタノール (2.5 ml) 溶液に、室温にて水酸化ナトリウム (199 mg, 4.98 mmol) の水 (1.5 ml) 溶液と、ジ-tert-
20 ジカルボナート (1.09 g, 4.99 mmol) のtert-ブタノール (1 ml) 溶液を加えた後に、4日間攪拌した。反応終了後、懸濁した反応混合物を少量の水で濾過し、濾液を半分程度の量にまで濃縮し、得られた残渣を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラ
25 ラフィーによる精製 (ヘキサン/酢酸エチル=95/5で溶出) を行い、tert-ブチル 4-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニルカルバメート (666 mg, 94%) を得た。

(c) 4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリルの合成

tert-ブチル 4-ブロモ-3-(トリフルオロメトキシ) フェニルカル

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

72

- バメート (1.30 g, 3.60 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (14 ml) 溶液に、室温にてシアン化銅 (966 mg, 10.8 mmol) を加えた後に、還流条件下にて4.5時間攪拌した。続いてシアン化銅 (322 mg, 3.60 mmol) を加えた後に、還流条件下にて4時間攪拌した。更に
- 5 シアン化銅 (483 mg, 5.39 mmol) を加えた後に、還流条件下にて1時間攪拌した。反応終了後、塩化第二鉄・6水和物 (4.24 g) の1N-塩酸溶液 (32 ml) を加え、60℃にて20分間攪拌した後に、酢酸エチルで抽出した。有機層を、水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製
- 10 (ヘキサン/酢酸エチル=7/3で溶出) を行い、4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル (214 mg, 29%) を得た。
- (d) 4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミドの合成
- 4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンゾニトリル (200 mg, 0.989 mmol) の濃硫酸 (4 ml) 溶液を、80℃にて2.5時間攪拌した。
- 15 反応終了後、反応混合物を氷中に注ぎ、氷冷下にて10N-水酸化ナトリウム水溶液を加え、室温にてしばらく攪拌した。得られた懸濁液を水で濾過し、少量の不純物を含む4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミド (165 mg) を得た。次いで濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物を、先の少量の不純物を含む
- 20 4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミド (165 mg) とあわせてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (クロロホルム/酢酸エチル=3/1で溶出) を行い、4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミド (150 mg, 69%) を得た。

- (e) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミドの合成
- 25

実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドの代わりに、4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ) ベンズアミドを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.32-1.42 (2H, m) , 1.8

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

73

4-1. 87 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.2 (1H, m), 3.46 (2H, s), 6.37 (1H, d, $J=7.5$ Hz), 6.47 (1H, br s), 6.54 (1H, d, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.16 (1H, br s), 7.22-7.34 (6H, m), 7.41 (1H, d, $J=8.6$ Hz).

実施例60

4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミドの合成

- 実施例59(d)で得た4-アミノ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (440 mg, 2.00 mmol) の1, 2-ジクロロエタン (13 ml) 溶液に、*t*-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジン カルボンキシレート (813 mg, 4.00 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1.13 g, 5.01 mmol) 及び酢酸 (0.23 ml, 4.02 mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、氷冷下にて1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後に、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (クロロホルム/メタノール=98/2で溶出、及びクロロホルム/酢酸エチル=5/1で溶出) を行い、少量の不純物を伴う混合物を (698 mg) を得た。
- 続いて、この少量の不純物を伴う混合物 (484 mg) の塩化メチレン (8 ml) 溶液に、トリフルオロ酢酸 (4.8 ml) を加えた後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、濃縮して得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、1N-水酸化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した後、濾液を濃縮した。
- 得られた残渣 (241 mg) のエタノール (3 ml) 溶液に、1N-塩酸/ジエチルエーテル溶液 (2 ml, 2 mmol) を滴下した後に、室温にて5時間攪拌した。得られた懸濁液をエタノールを用いて濾過し、濾物を乾燥して、4-(ピペリジン-4-イルアミノ)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンズアミド (212 mg, 28%) を得た。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

74

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 53–1. 63 (2H, m) , 1. 9
9–2. 03 (2H, m) , 2. 97–2. 99 (2H, m) , 3. 24–3.
29 (2H, m) , 3. 59 (1H, m) , 6. 53 (1H, m) , 6. 61
(1H, dd, $J=2. 2, 8. 6\text{ Hz}$) , 7. 21 (1H, br s) , 7.
5 29 (1H, br s) , 7. 44 (1H, d, $J=8. 6\text{ Hz}$) , 8. 89
(2H, br s) .

実施例 61

2-ブロモ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

(a) 2-ブロモ-4-ニトロ安息香酸の合成

10 2-ブロモ-4-ニトロトルエン (4. 41 g, 20. 0 mmol) のピリジ
ン (20 ml) 溶液に、水 (40 ml) を加え、70°C に加熱し、過マンガン酸
カリウム (19. 0 g, 120 mmol) を40分間かけて添加し、8時間還流
した。反応終了後、得られた懸濁液を濾過した。濾液を氷冷下にて6N-塩酸で
酸性にした。得られた懸濁液を濾過して、2-ブロモ-4-ニトロ安息香酸 (1.
15 63 g) を得た。濾液に再び塩酸を加えた後に、酢酸エチルとクロロホルムで抽
出し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して、2-ブ
ロモ-4-ニトロ安息香酸 (1. 61 g, 総量3. 24 g, 66%) を得た。

(b) 2-ブロモ-4-ニトロベンズアミドの合成

実施例 44 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただ
20 し、2-ブロモ-4-ニトロ安息香酸を原料に用いた。

(c) 4-アミノ-2-ブロモベンズアミドの合成

実施例 47 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただ
し、2-ブロモ-4-ニトロベンズアミドを原料に用いた。

(d) tert-ブチル 4-{ [4-(アミノカルボニル) -3-ブロモフ
25 ェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例 45 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただ
し、p-アミノベンズアミドに代わって、4-アミノ-2-ブロモベンズアミド
を用いた。

(e) 2-ブロモ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

75

実施例 45 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -3-プロモフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

実施例 62

5 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-プロモベンズアミドの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドの代わりに、実施例 61 (c) で得た 4-アミノ-2-プロモベンズアミドを用いた。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.30-1.40 (2H, m), 1.82-1.86 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.24-3.28 (1H, m), 3.46 (2H, s), 6.05 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.53 (dd, $J=2.2, 8.6\text{ Hz}$), 6.75 (d, $J=2.2\text{ Hz}$), 7.14 (1H, br s), 7.17-7.34 (6H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.43 (1H, br s).
- 15

実施例 63

3-プロモ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

20 (a) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-プロモフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

- 実施例 45 (a) で得た tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレート (500 mg, 1.57 mmol) の 2-プロパノール (10 ml) 溶液に、N-ブロモスクシンイミド (279 mg, 21.2 mmol) を室温にて 15 分間かけて (5 分毎に 1
25 /4 づつ) 添加し、滴下終了後、2 時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィによる精製 (クロロホルム/酢酸エチル=7/3 で溶出) を行い、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-プロモフェニル] アミ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

76

ノ} ピペリジン-1-カルボキシレート (593mg, 95%) を得た。

(b) 3-ブロモ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例45(c)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただ

し、tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-2-ブロモフェニ

5 ル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.27-1.40 (2H, m), 1.82-1.85 (2H, m), 2.49-2.58 (2H, m), 2.89-2.94 (2H, m), 3.44-3.46 (1H, m), 4.95 (1H, d, $J=7.9\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.6\text{Hz}$), 7.05 (1H, b r s), 7.70 (1H, d, $J=9.9\text{Hz}$), 7.71 (1H, b r s), 7.96 (1H, d, $J=1.5\text{Hz}$) .

実施例64

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-3-ブロモベンズアミドの合成

15 実施例46の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例63で得た3-ブロモ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.48-1.59 (2H, m), 1.85-1.89 (2H, m), 2.07-2.15 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.41 (1H, m), 3.47 (2H, s), 5.01 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.76 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.06 (1H, b r s), 7.23-7.34 (5H, m), 7.70 (1H, d, $J=8.8\text{Hz}$), 7.71 (1H, b r s), 7.96 (1H, d, $J=2.0\text{Hz}$) .

25 実施例65

2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

(a) 2-フルオロ-4-ニトロベンズアミドの合成

実施例44(a)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、2-フルオロ-4-ニトロ安息香酸を原料に用いた。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

77

(b) 4-アミノ-2-フルオロベンズアミドの合成

2-フルオロ-4-ニトロベンズアミド (1.84 g, 9.99 mmol) のエタノール (60 ml) 溶液に、塩化スズ (7.89 g, 35.0 mmol) を添加し、還流条件下にて4時間撹拌した。反応終了後、溶媒を留去して得た残渣
 5 を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。得られた懸濁液をセライト濾過し、次いで濾液を酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (クロロホルム/メタノール=100/1で溶出) を行い、4-アミノ-2-フルオロベンズアミド (1.
 10 06 g, 69%) を得た。

(c) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -3-フルオロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例45 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって、4-アミノ-2-フルオロベンズアミドを用いた。
 15

(d) 2-フルオロ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例45 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -3-フルオロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。
 20

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.29-1.40 (2H, m) , 1.85-1.92 (2H, m) , 2.69-2.77 (2H, m) , 3.06-3.11 (2H, m) , 3.3 (1H, m) , 6.33 (1H, dd, $J=2.0$, 15.0 Hz) , 6.43 (1H, dd, $J=2.4$, 8.8 Hz) , 6.46
 25 (1H, d, $J=8.1$ Hz) , 7.00 (1H, br s) , 7.18 (1H, br s) , 7.51 (1H, t, $J=8.8$ Hz) .

実施例66

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-フルオロベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

78

実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって、実施例65(b)で得た4-アミノ-2-フルオロベンズアミドを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.32-1.42 (2H, m), 1.8
5 4-1.87 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.73-2.
78 (2H, m), 3.28-3.36 (1H, m), 3.46 (2H, s),
6.30 (1H, dd, $J=2.0, 15.2\text{ Hz}$), 6.38 (1H, d, J
= 7.9 Hz), 6.38 (1H, dd, $J=2.0, 8.8\text{ Hz}$), 6.97
(1H, br s), 7.15 (1H, br s), 7.21-7.34 (5H,
10 m), 7.49 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$) .

実施例67

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-フルオロベンズアミド・塩酸塩の合成

実施例11の方法に準じて合成を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実
15 施例66で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-フルオロベンズアミドを原料に用いた。

実施例68

3-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

(a) 3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸の合成

20 3-フルオロ-4-ニトロトルエン (2.50 g, 16.0 mmol) の水
(19 ml) 懸濁液に、氷冷下にて二クロム酸ナトリウム (6.50 g, 21.
8 mmol) を加え、更に濃硫酸 (14.7 ml) を6℃にて2時間かけて滴下
した。滴下終了後、氷水浴を外し、室温になるまで20分間放置した後に、加熱
し、90℃にて2時間攪拌した。反応終了後、氷冷下にて反応混合物に水 (50
25 ml) を注ぎ、室温にてしばらく攪拌した。酢酸エチルで2回抽出した後に、有
機層を2N-水酸化ナトリウム水溶液で3回洗浄した。水層を6N-塩酸で酸性
にし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウム
で脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマ
トグラフィーによる精製 (クロロホルム/メタノール=8/2で溶出) を行い、

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

79

3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸 (2.00 g, 68%) を得た。

(b) 3-フルオロ-4-ニトロベンズアミドの合成

実施例44 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、3-フルオロ-4-ニトロ安息香酸を原料に用いた。

5 (c) 4-アミノ-3-フルオロベンズアミドの合成

実施例65 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、3-フルオロ-4-ニトロベンズアミドを原料に用いた。

(d) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-フルオロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

10 実施例45 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって、4-アミノ-3-フルオロベンズアミドを用いた。

(e) 3-フルオロ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

15 実施例45 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-フルオロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.39-1.50 (2H, m) , 1.85-1.98 (2H, m) , 2.67-2.74 (2H, m) , 3.06-3.

20 10 (2H, m) , 5.78-5.80 (1H, m) , 6.74-6.80 (1H, m) , 7.04 (1H, br s) , 7.50-7.55 (2H, m) , 7.66 (1H, br s) .

実施例69

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-フルオロベンズア

25 ミドの合成

実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって、実施例68 (c) で得た4-アミノ-3-フルオロベンズアミドを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.45-1.55 (2H, m) , 1.8

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

80

2-1.85 (2H, m), 2.02-2.09 (2H, m), 2.77-2.81 (2H, m), 3.3 (1H, m), 3.46 (2H, s), 5.65-5.67 (1H, m), 6.71-6.77 (1H, m), 7.02 (1H, br s), 7.21-7.34 (6H, m), 7.49-7.54 (2H, m), 7.565 (1H, br s).

実施例 70

2-(メチルチオ)-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

(a) 4-ブロモ-3-(メチルチオ)アニリンの合成

実施例 59 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、3-メチルメルカプトアニリンを原料に用いた。

(b) tert-ブチル 4-ブロモ-3-(メチルチオ)フェニルカルバメートの合成

実施例 59 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-3-(メチルチオ)アニリンを原料に用いた。

15 (c) 4-アミノ-2-(メチルチオ)ベンゾニトリルの合成

実施例 59 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4-ブロモ-3-(メチルチオ)フェニルカルバメートを原料に用いた。

(d) 4-アミノ-2-(メチルチオ)ベンズアミドの合成

20 実施例 59 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-アミノ-2-(メチルチオ)ベンゾニトリルを原料に用いた。

(e) tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-3-(メチルチオ)フェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例 45 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって、4-アミノ-2-(メチルチオ)ベンズアミドを用いた。

(f) 2-(メチルチオ)-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例 45 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

81

し、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -3- (メチルチオ) フェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1. 26-1. 36 (2H, m) , 1. 87-1. 90 (2H, m) , 2. 25 (3H, s) , 2. 65-2. 72 (2H, m) , 3. 02-3. 06 (2H, m) , 3. 3 (1H, m) , 6. 06 (1H, d, $J=8. 3\text{ Hz}$) , 6. 29 (1H, dd, $J=2. 2, 8. 6\text{ Hz}$) , 6. 43 (1H, d, $J=2. 0\text{ Hz}$) , 6. 8 (1H, br s) , 7. 3 (1H, br s) , 7. 38 (1H, d, $J=8. 4\text{ Hz}$) .

実施例 7 1

- 10 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2- (メチルチオ) ベンズアミドの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって、実施例 70 (d) で得た 4-アミノ-2- (メチルチオ) ベンズアミドを用いた。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1. 32-1. 42 (2H, m) , 1. 85-1. 89 (2H, m) , 2. 04-2. 11 (2H, m) , 2. 24 (3H, s) , 2. 74-2. 78 (2H, m) , 3. 28-3. 36 (1H, m) , 3. 46 (2H, s) , 6. 00 (1H, d, $J=7. 9\text{ Hz}$) , 6. 27 (1H, dd, $J=2. 0, 8. 6\text{ Hz}$) , 6. 41 (1H, d, $J=1. 8\text{ Hz}$) , 6. 7 (1H, br s) , 7. 21-7. 38 (7H, m) .
- 20

実施例 7 2

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-エトキシベンズアミドの合成

(a) 4-ブロモ-3-エトキシアニリンの合成

- 25 実施例 59 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、m-フェネチジンを原料に用いた。

(b) tert-ブチル 4-ブロモ-3-エトキシフェニルカルバメートの合成

実施例 59 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

82

し、4-ブromo-3-エトキシアニリンを原料に用いた。

(c) 4-アミノ-2-エトキシベンゾニトリルの合成

実施例59(c)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4-ブromo-3-エトキシフェニルカルバメートを原料
5 に用いた。

(d) 4-アミノ-2-エトキシベンズアミドの合成

実施例59(d)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-アミノ-2-エトキシベンゾニトリルを原料に用いた。

(e) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-エトキシ
10 ベンズアミドの合成

実施例10の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって、4-アミノ-2-エトキシベンズアミドを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.37 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$),
15 1.35-1.43 (2H, m), 1.85-1.88 (2H, m), 2.04-2.11 (2H, m), 2.73-2.77 (2H, m), 3.3 (1H, m), 3.46 (2H, s), 4.08 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.11 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 6.18-6.21 (2H, m), 7.06 (1H, br s), 7.21-7.34 (6H, m), 7.65 (1H, d,
20 $J=9.0\text{ Hz}$).

実施例73

2-エトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例72で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル)アミノ]-2-エ
25 トキシベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.25-1.40 (2H, m), 1.38 (3H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 1.86-1.90 (2H, m), 2.62-2.69 (2H, m), 3.00-3.04 (2H, m), 4.08 (2H, q, $J=7.0\text{ Hz}$), 6.16-6.23 (3H, m), 7.07 (1H, b

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

83

r s), 7.30 (1H, br s), 7.66 (1H, d, J=8.8 Hz).

実施例 74

5-クロロ-2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミド

5 の合成

(a) 4-アミノ-2-メトキシベンゾニトリルの合成

実施例 65 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、2-メトキシ-4-ニトロベンゾニトリルを原料に用いた。

(b) 4-アミノ-2-メトキシベンズアミドの合成

10 実施例 59 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-アミノ-2-メトキシベンゾニトリルを原料に用いた。

(c) tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-3-メトキシフェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

15 実施例 45 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって、4-アミノ-2-メトキシベンズアミドを用いた。

(d) tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-2-クロロ-5-メトキシフェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレートならびに tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-2-クロロ-3-メトキシフェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

20 tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-3-メトキシフェニル]アミノ}ピペリジン-1-カルボキシレート (350 mg, 1.00 mmol) の 2-プロパノール (8 ml) 溶液に、N-クロロスクシンイミド (134 mg, 1.00 mmol) を室温にて加えた後に、60℃にて1時間攪拌した。反応終了後、濃縮し、得られた残渣を水で洗浄し、酢酸エチルで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 で溶出) 及びプレパラティブ TLC による精製 (ヘキサン/酢酸エチル = 1/1 で2回展開) を行い、tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

84

ニル) - 2-クロロ-5-メトキシフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート (267mg, 70%) と *tert*-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) - 2-クロロ-3-メトキシフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート (51mg, 13%) を得た。

- 5 (e) 5-クロロ-2-メトキシ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例45 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、*tert*-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) - 2-クロロ-5-メトキシフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.45-1.57 (2H, m), 1.91-1.94 (2H, m), 2.71-2.78 (2H, m), 3.07-3.11 (2H, m), 3.61 (1H, m), 3.89 (3H, s), 5.41 (1H, d, $J=8.1\text{Hz}$), 6.36 (1H, s), 7.27 (1H, br s), 7.40 (1H, br s), 7.74 (1H, s).

- 15 実施例75

5-クロロ-2-メトキシ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド・二塩酸塩の合成

- 20 実施例74で得た5-クロロ-2-メトキシ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド (350mg, 1.23mmol) のエタノール (3ml) とメタノール (4ml) との混合溶液に、室温にて1N-塩酸/エーテル溶液 (3.1ml, 3.1mmol) を添加し、30分間攪拌した。懸濁液を濾過して得られた析出物を乾燥し、5-クロロ-2-メトキシ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド・二塩酸塩 (202mg, 46%) を得た。

実施例76

- 25 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの合成

実施例46の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例74で得た5-クロロ-2-メトキシ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドを原料に用いた。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

85

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.55–1.62 (2H, m), 1.87–1.90 (2H, m), 2.09–2.16 (2H, m), 2.75–2.79 (2H, m), 3.48 (1H, m), 3.48 (2H, s), 3.88 (3H, s), 5.29 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.31 (1H, s),
5 7.21–7.38 (6H, m), 7.38 (1H, br s), 7.72 (1H, s).

実施例 77

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -5-クロロ-2-メトキシベンズアミド・二塩酸塩の合成

- 10 実施例 11 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 76 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを原料に用いた。

実施例 78

- 15 3-クロロ-2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 45 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 74 (d) で得た tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル)-2-クロロ-3-メトキシフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

- 20 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.40–1.51 (2H, m), 1.85–1.89 (2H, m), 2.63–2.70 (2H, m), 3.01–3.05 (2H, m), 3.47–3.50 (1H, m), 3.76 (3H, s), 5.40 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.65 (1H, d, $J=9.2\text{ Hz}$), 7.31 (1H, br s), 7.41 (1H, br s), 7.59
25 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$).

実施例 79

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -3-クロロ-2-メトキシベンズアミドの合成

実施例 46 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

86

施例 78 で得た 3-クロロ-2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.50-1.61 (2H, m), 1.83-1.86 (2H, m), 2.05-2.12 (2H, m), 2.75-2.79 (2H, m), 3.36 (1H, m), 3.46 (2H, s), 3.76 (3H, s), 5.33 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$), 7.21-7.34 (6H, m), 7.40 (1H, br s), 7.58 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) .

実施例 80

10 4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-ベンジル-4-ピペリドンの代わりに、1-メチル-4-ピペリドンを用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.31-1.44 (2H, m), 1.83-1.87 (2H, m), 1.95-2.02 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.69-2.72 (2H, m), 3.16-3.25 (1H, m), 5.99 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.52 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.81 (1H, br s), 7.50 (1H, br s), 7.60 (2H, d, $J=8.8\text{ Hz}$) .

実施例 81

20 3-クロロ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 80 で得た 4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.49-1.61 (2H, m), 1.82-1.85 (2H, m), 1.97-2.04 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.69-2.73 (2H, m), 3.32-3.45 (1H, m), 5.26 (1H, d, $J=8.3\text{ Hz}$), 6.77 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.06 (1H, br s), 7.67 (1H, d, $J=1.8, 8.8\text{ Hz}$) ,

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

87

7. 71 (1H, br s), 7. 80 (1H, d, $J=1. 8\text{ Hz}$).

実施例 8 2

3-クロロ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド
・二塩酸塩の合成

- 5 実施例 11の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 81で得た3-クロロ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

実施例 8 3

- 10 3-ブロモ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド
の合成

実施例 63(a)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 80で得た4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

- 15 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 48-1. 60 (2H, m), 1. 84-1. 89 (2H, m), 2. 04-2. 11 (2H, m), 2. 18 (3H, s), 2. 69-2. 73 (2H, m), 3. 40 (1H, m), 5. 01 (1H, d, $J=7. 9\text{ Hz}$), 6. 76 (1H, d, $J=8. 8\text{ Hz}$), 7. 05 (1H, br s), 7. 71 (1H, dd, $J=2. 0, 8. 6\text{ Hz}$), 7. 73 (1H, br s), 7. 97 (1H, d, $J=2. 0\text{ Hz}$).

20 実施例 8 4

2-フルオロ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

- 25 1-メチル-4-ピペリドン (0. 49ml, 3. 98mmol) の1, 2-ジクロロエタン (14ml) 溶液に、実施例 65(b)で得た4-アミノ-2-フルオロベンズアミド (308mg, 2. 00mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (1. 13g, 5. 01mmol) 及び酢酸 (0. 23ml, 4. 02mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了後、氷冷下にて1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後に、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

88

して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製（クロロホルム／メタノール／アンモニア水＝90／10／1で溶出）を行い、2-フルオロ-4-[(1-メチルピペリジイン-4-イル) アミノ] ベンズアミド (287 mg, 57%) を得た。

- 5 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.31–1.43 (2H, m), 1.82–1.86 (2H, m), 1.92–2.03 (2H, m), 2.15 (3H, s), 2.68–2.72 (2H, m), 3.3 (1H, m), 6.30 (1H, dd, $J=2.0, 15.2\text{ Hz}$), 6.37 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 6.41 (1H, dd, $J=2.2, 8.1\text{ Hz}$), 6.99 (1H, br s), 7.17 (1H, br s), 7.50 (1H, t, $J=8.8\text{ Hz}$).
- 10

実施例 85

4-(ベンジルアミノ)-2-メトキシベンズアミドの合成

(a) メチル 4-(ベンジルアミノ)-2-メトキシベンゾエートの合成

- 4-アミノ-2-メトキシ安息香酸メチル (12 g, 66.2 mmol) のメ
15 タノール (650 ml) 溶液にベンズアルデヒド (6.73 ml, 66.2 mmol)、酢酸 (3.77 ml, 66.2 mmol) を加え室温で30分撹拌した後、酢酸 (7.56 ml, 132 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (4.9 g, 79.4 mmol) を) を0℃で加え室温で38時間撹拌した。反応液を濃縮した後、1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ、酢酸エチルを加えて抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン／酢酸エチル＝2／1で溶出) により精製し、メチル 4-(ベンジ
20 ルアミノ)-2-メトキシベンゾエート (16.4 g, 91%) を得た。

(b) 4-(ベンジルアミノ)-2-メトキシベンズアミドの合成

- 25 メチル 4-(ベンジルアミノ)-2-メトキシベンゾエート (16 g, 58.9 mmol) のジメチルホルムアミド (300 ml) 溶液にホルムアミド (11.6 ml, 294 mmol)、28% ナトリウムメトキシド／メタノール (56.7 g, 294 mmol) を加え70℃で1時間半加熱撹拌した。4N-塩酸溶液で中和した後、溶媒を減圧留去した。反応液を酢酸エチルで抽出し後飽和食塩水

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

89

で洗浄し、有機層を硫酸マグネシウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮した後、析出した固体をエーテル-ヘキサン及び少量のメタノールを用いてリパルプ洗浄し、4-(ベンジルアミノ)-2-メトキシベンズアミド (11.4 g) を得た。また、抽出時に析出した固体は別途濾取し、水、ジエチルエーテル-ヘキサン混合溶液及び、メタノールでリパルプ洗浄することで、4-(ベンジルアミノ)-2-メトキシベンズアミド (1.29 g, 総量 12.7 g, 84%) を得た。

融点: 175~176°C

実施例 86

2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

(a) 4-アミノ-2-メトキシベンズアミドの合成

実施例 85 で得た 4-(ベンジルアミノ)-2-メトキシベンズアミド (4.5 g, 17.5 mmol) のエタノール (450 ml) 溶液にギ酸アンモニウム (4.5 g)、10%パラジウム/炭素 (450 mg) を加え、3時間加熱還流した。反応液を濾過した後溶液を減圧濃縮し、4-アミノ-2-メトキシベンズアミドの粗生成物を得た。同様の反応をもう1バッチ行い、得られた粗生成物をあわせてエタノール-ヘキサンのリパルプ洗浄し、4-アミノ-2-メトキシベンズアミド (5.67 g, 97%) を得た。

(b) 2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 74 (b) もしくは実施例 86 (a) で得た 4-アミノ-2-メトキシベンズアミド (150 mg, 0.902 mmol) のジクロロエタン溶液に1-メチル-4-ピペリドン (0.22 ml, 1.80 mmol)、酢酸 (0.103 ml, 1.80 mmol)、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (477 mg, 2.26 mmol) を加え室温で14時間半撹拌した。反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮し、2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの粗生成物を得た。また、抽出の際に析出してきた固体を濾取し、2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

90

ー４－イル) アミノ] ベンズアミド (87mg, 37%) を得た。

IR (neat) : 3482, 3448, 3266, 3151, 2939, 1639, 1589, 1577, 1361, 1211, 1103, 1095 cm⁻¹.

実施例 87

- 5 5-クロロ-2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 86 で得た 2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

- 10 ¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.51-1.63 (2H, m), 1.84-1.88 (2H, m), 2.01-2.08 (2H, m), 2.16 (3H, s), 2.69-2.73 (2H, m), 3.44-3.46 (1H, m), 3.89 (3H, s), 5.30 (1H, d, J=8.3 Hz), 6.31 (1H, s), 7.28 (1H, br s), 7.39 (1H, br s), 7.73
15 (1H, s) .

実施例 88

5-クロロ-2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミド・二塩酸塩の合成

- 20 実施例 11 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 87 で得た 5-クロロ-2-メトキシ-4-[(1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

実施例 89

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドの合成

- 25 パラホルムアルデヒド (670mg, 8.00mmol) のメタノール (6ml) 溶液に、実施例 28 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-メトキシベンズアミド (340mg, 1.00mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (315mg, 5.01mmol) 及び酢酸 (0.29ml, 5.07mmol) を添加した後に、室温にて終夜攪拌した。反応終了

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

91

後、溶媒を留去し得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過した。濾液を濃縮して得られた粗製物のシリカゲルカラムクロマトグラフィーによる精製（クロロホルム／メタノール＝99／1で溶出）とプレパラティブTLCによる精製（クロロホルム／メタノール／アンモニア水＝90／10／1で展開）を行い、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ]-2-メトキシベンズアミド (170 mg, 49%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.57-1.60 (2H, m), 1.69-1.80 (2H, m), 2.07-2.14 (2H, m), 2.80 (3H, s), 2.85-2.89 (2H, m), 3.48 (2H, s), 3.67-3.75 (1H, m), 3.88 (3H, s), 6.26 (1H, d, $J=2.0$ Hz), 6.43 (1H, dd, $J=2.0, 8.8$ Hz), 7.10 (1H, br s), 7.23-7.36 (5H, m), 7.72 (2H, d, $J=8.8$ Hz).

15 実施例90

2-メトキシ-4-[メチル (ピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例89で得た4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) (メチル) アミノ]-2-メトキシベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.62-1.80 (4H, m), 2.77-2.84 (2H, m), 2.79 (3H, s), 3.13-3.17 (2H, m), 3.85-3.96 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.30 (1H, d, $J=2.2$ Hz), 6.47 (1H, dd, $J=2.4, 9.0$ Hz), 7.12 (1H, br s), 7.37 (1H, br s), 7.73 (1H, d, $J=8.8$ Hz).

実施例91

2-メトキシ-4-[メチル (1-メチルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

92

実施例 89 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 89 で得た 2-メトキシ-4-[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.54-1.58 (2H, m), 1.6
5 9-1.80 (2H, m), 2.00-2.07 (2H, m), 2.17 (3H,
s), 2.79 (3H, s), 2.79-2.84 (2H, m), 3.62-3.
70 (1H, m), 3.89 (3H, s), 6.26 (1H, d, $J=2.2\text{ Hz}$),
6.42 (1H, dd, $J=2.4, 9.0\text{ Hz}$), 7.09 (1H, b
r s), 7.36 (1H, b r s), 7.72 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$)
10 z) .

実施例 92

3-クロロ-4-[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドの合
成

(a) tert-ブチル 4-[[4-(アミノカルボニル)-2-クロロフ
15 エニル] (メチル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート
の合成

実施例 89 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 45 (b) で得た tert-ブチル 4-{ [4-(アミノカルボニル)-2-クロロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

20 (b) 3-クロロ-4-[メチル(ピペリジン-4-イル)アミノ]ベンズアミドの合成

実施例 45 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4-[[4-(アミノカルボニル)-2-クロロフェニル] (メチル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

25 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.54-1.59 (4H, m), 2.1
8 (1H, b r s), 2.33-2.42 (2H, m), 2.66 (3H,
s), 2.93-2.97 (2H, m), 3.21-3.26 (1H, m), 7.
16 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.28 (1H, b r s), 7.74
(1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.87 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$)

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

93

z), 7.89 (1H, br s).

実施例 9 3

2-メトキシ-4-[(1-プロピルピペリジン-4-イル) アミノ] ベンズアミドの合成

- 5 実施例 8 6 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-メチル-4-ピペリドンに代わって1-プロピル-4-ピペリドンを用いた。

IR (neat) : 3509, 3448, 3259, 3147, 2954, 1650, 1577, 1369, 1207, 1103, 1087 cm^{-1} .

10 実施例 9 4

4-[(1-アセチルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドの合成

- 15 実施例 8 6 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-メチル-4-ピペリドンに代わってN-アセチル-4-ピペリドンを用いた。

IR (neat) : 3452, 3317, 3155, 2946, 1650, 1585, 1573, 1423, 1334, 1207 cm^{-1} .

実施例 9 5

- 20 4-[(1-ベンゾイルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドの合成

- 実施例 7 4 (b) もしくは実施例 8 6 (a) で得た4-アミノ-2-メトキシベンズアミド (150mg, 0.902mmol) のメタノール (7.5ml) 溶液に1-ベンゾイル-4-ピペリドン (183mg, 0.902mmol)、酢酸 (0.052ml, 0.90mmol) を加え室温で30分攪拌した後、酢酸 (0.103ml, 1.80mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (130mg, 2.06mmol) を加え室温で31時間攪拌した。途中、1-ベンゾイル-4-ピペリドン (183mg, 0.902mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (208mg, 3.30mmol)、酢酸 (0.154ml, 2.70mmol) を更に加えた。反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液に注ぎ酢
- 25

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

94

酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／メタノール＝１００／１～５０／１で溶出）により精製し、４－〔（１－ベンゾイルピペリジン－４－イル）アミノ〕－２－メトキシベンズアミド（９ 7
5 mg, 30%）を得た。

IR (neat) : 3455, 3309, 2939, 1604, 1573, 1423, 1338, 1211 cm^{-1} .

実施例 96

2－メトキシ－４－〔〔１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－イル〕アミノ〕ベンズアミドの合成
10

実施例 86 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、１－メチルー４－ピペリドンに代わって１－（メチルスルホニル）ピペリジン－４－オンを用いた。

融点：210～212℃

15 実施例 97

2－メトキシ－４－〔〔１－（フェニルスルホニル）ピペリジン－４－イル〕アミノ〕ベンズアミドの合成

(a) 8－（フェニルスルホニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカンの合成

20 １，４－ジオキサ－８－アザスピロ〔４．５〕－デカン（１ g, 6.98 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液にトリエチルアミン（1.45 ml, 10.5 mmol）を加えた後、0℃でベンゼンスルホニルクロリド（0.935 ml, 7.33 mmol）のジクロロメタン（5 ml）溶液を加え、0℃で１時間攪拌した。反応液を飽和重曹水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した。ろ液を減圧濃縮し、8－（フェニルスルホニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ〔４．５〕デカン（1.97 g, 定量的）を得た。

(b) １－（フェニルスルホニル）ピペリジン－４－オンの合成

8－（フェニルスルホニル）－１，４－ジオキサ－８－アザスピロ〔４．５〕

WO 03/032808

PCT/JP03/03978

95

デカン (1.9 g, 6.70 mmol) の水 (15 ml) - 酢酸 (15 ml) 混合溶液に濃塩酸 (43 ml) を加え室温で4時間攪拌した。反応液を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、pH 11とした後析出した固体を濾過した。濾物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2.5/1
5 で溶出) により精製し、1-(フェニルスルホニル) ピペリジン-4-オン (1.14 g, 71%) を得た。

(c) 2-メトキシ-4-{[1-(フェニルスルホニル) ピペリジン-4-イル] アミノ} ベンズアミドの合成

実施例 86 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-メチル-4-ピペリドンに代わって1-(フェニルスルホニル) ピペリジン-4-オンを用いた。
10

融点: 166~168℃

実施例 98

4-[(1-ベンジルピペリジン-3-イル) アミノ]-2-メトキシベンズ
15 ミドの合成

実施例 86 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-メチル-4-ピペリドンに代わって1-ベンジル-3-ピペリドン 塩酸塩 水和物を用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.16-1.24 (1H, m), 1.5
20 2-1.88 (4H, m), 2.00-2.06 (1H, s), 2.65-2.69 (1H, m), 2.84-2.89 (1H, m), 3.37-3.58 (3H, m), 3.74 (3H, s), 6.06-6.17 (3H, m), 7.01 (1H, br s), 7.21-7.31 (6H, m), 7.61 (1H, d, J = 8.6 Hz).

25 実施例 99

2-メトキシ-4-(ピペリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 14 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 98 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-3-イル) アミノ]-2-メトキシベンズアミドを原料に用いた。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

96

IR (neat) : 3448, 3301, 2935, 1608, 1577, 1562, 1423, 1334, 1211, 1103 cm^{-1} .

実施例100

tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -3-メトキシフェニル] アミノ } アゼパン-1-カルボキシレートの合成

(a) 1-ベンジル-4-アゼパノンの合成

- 1-ベンジル-4-ピペリドン (2.0 g, 10.6 mmol) のメタノール (4 ml) 溶液に、 -15°C にてN-メチル-N-ニトロソウレタン (1.39 ml, 10.8 mmol) を、 -5°C 以下を保つように30分間かけて滴下した。
- 10 この間に、酸化バリウム (65 mg, 0.423 mmol) を少量ずつ加えた。 -15°C にて終夜攪拌後、濾過して得られた濾液を減圧留去し、残渣にジエチルエーテルを加えた。不溶物を濾別した後に、濾液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、ジエチルエーテルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2/1で溶出) で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノン (662 mg, 31%) を得た。
- 15

(b) 1-ベンジル-4-アゼパノールの合成

- 水素化リチウムアルミニウム (57 mg, 1.50 mmol) のジエチルエーテル (5 ml) 懸濁液に、 0°C にて1-ベンジル-4-アゼパノン (610 mg, 3.00 mmol) のジエチルエーテル (8 ml) 溶液を加え、1時間攪拌した。反応液に、水 (0.057 ml)、2N-水酸化ナトリウム水溶液 (0.114 ml)、水 (0.171 ml) を加えた後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=1/1、クロロホルム/メタノール=30/1で溶出) で精製し、1-ベンジル-4-アゼパノール (516 mg, 84%) を得た。
- 20
- 25

(c) tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートの合成

1-ベンジル-4-アゼパノール (450 mg, 2.19 mmol) のエタノール (10 ml) 溶液に、ギ酸アンモニウム (900 mg)、10%パラジウム

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

97

／炭素（200mg）を加え、1時間還流した。反応液をセライト濾過し、濾液を濃縮して得られた残渣のジクロロメタン（10ml）溶液に、室温にてジ-tert-ブチルジカーボネート（0.504ml, 2.19mmol）を加え、19時間攪拌した。反応液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、次いで水を5 5を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、溶媒を減圧留去して得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝2／1で溶出）で精製し、tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート（333mg, 70%）を得た。

（d）tert-ブチル 4-オキソアゼパン-1-カルボキシレートの合成
10 tert-ブチル 4-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレート（3.5g, 16.3mmol）のジメチルスルホキシド（90ml）溶液にトリエチルアミン（35ml）、三酸化硫黄ピリジン錯体（20g, 130mmol）を加え室温で3時間半攪拌した。反応液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝4／1で溶出）により精製し、tert-ブチル 4-オキソアゼパン-1-カルボキシレート（2.80g, 81%）を得た。
15

（e）tert-ブチル 4-〔〔4-（アミノカルボニル）-3-メトキシフェニル〕アミノ〕アゼパン-1-カルボキシレートの合成
20 実施例86（b）の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-メチル-4-ピペリドンに代わってtert-ブチル 4-オキソアゼパン-1-カルボキシレートを用いた。

IR (neat) : 3463, 3313, 2931, 1635, 1608, 1581, 1415, 1160 cm⁻¹.

25 実施例101

4-（アゼパン-4-イルアミノ）-2-メトキシベンズアミド

実施例45（c）の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例100で得たtert-ブチル 4-〔〔4-（アミノカルボニル）-3-メトキシフェニル〕アミノ〕アゼパン-1-カルボキシレートを原料に用

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

98

いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.33–1.67 (12H, m), 1.76–1.87 (2H, m), 1.93–2.02 (1H, m), 3.17–3.49 (5H, m), 3.81 (3H, s), 6.14–6.22 (3H, m),
5 7.03 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.31 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 7.66 (1H, d, $J=9.0\text{ Hz}$).

実施例102

4-[(1-ベンジルアゼパン-4-イル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドの合成

- 10 実施例46の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例101で得た4-(アゼパン-4-イルアミノ) -2-メトキシベンズアミドを原料に用いた。

IR (neat) : 3455, 3309, 2931, 1646, 1577, 1558, 1338, 1211, 1103 cm^{-1} .

15 実施例103

4-[(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドの合成

実施例86(b)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、1-メチル-4-ピペリドンに代わって8-ベンジル-8-アザビシクロ

- 20 [3.2.1]オクタン-3-オンを用いた。

融点 : 138~140°C

実施例104

4-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イルアミノ) -2-メトキシベンズアミドの合成

- 25 実施例14の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例103で得た4-[(8-ベンジル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクト-3-イル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドを原料に用いた。

IR (neat) : 3448, 3313, 3131, 2939, 1643, 1585, 1342, 1211, 1099, 817 cm^{-1} .

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

99

実施例 105

4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-2-メトキシベンズアミドの合成

(a) trans-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

4-ブロモ-2-メトキシベンゾニトリル (500 mg, 2.35 mmol)、trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート (556 mg, 2.59 mmol)、ナトリウム-tert-ブトキシド (349 mg, 3.63 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (21.5 mg, 0.0235 mmol)、2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ)-1, 1'-バイナフチル (44.0 mg, 0.0707 mmol) のトルエン (5 ml) 溶液を 80℃ で 3 時間半攪拌した。反応液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1 で溶出) により精製し、さらにリパルプ洗浄を行うことで trans-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメート (560 mg, 69%) を得た。

(b) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-2-メトキシベンズアミドの合成

trans-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメート (250 mg, 0.723 mmol) に濃硫酸 (4 ml) を加え 80℃ で 1 時間半攪拌した。反応液を氷にあげ、10 N-水酸化ナトリウム水溶液で pH 11 とした後、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し濾過した。溶液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100/10/1 で溶出) で精製し、4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-2-メトキシベンズアミド (85 mg, 45%) を得た。

IR (neat) : 3455, 3301, 2927, 1635, 1581, 1562, 1423, 1338, 1211, 1103 cm⁻¹.

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

100

実施例 106

4-[(cis-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-2-メトキシベンズアミドの合成

(a) cis-4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸の合成

cis-4-アミノシクロヘキサンカルボン酸 (2 g, 13.9 mmol) に水酸化ナトリウム (2.23 g, 55.8 mmol) の水溶液 (30 ml)、1,4-ジオキサン (30 ml) を加えた後、ジ-tert-ブチルジカーボネート (6.09 mmol, 27.9 mmol) を 0℃ で加え、室温で 14 時間半撹拌した。反応液を水に注ぎ、ジエチルエーテルで抽出した。水層を 5% 硫酸水素カリウムで pH 4 とした後酢酸エチルで抽出した。酢酸エチル層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、cis-4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (3.17 g, 93%) を得た。

(b) ベンジル tert-ブチル trans-シクロヘキサン-1,4-ジイルビスカルバメートの合成

cis-4-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] シクロヘキサンカルボン酸 (3.0 g, 12.3 mmol) のトルエン (90 ml) 溶液にトリエチルアミン (2.06 ml, 14.8 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (2.92 ml, 13.6 mmol) を順次加えた後 80℃ で 1 時間半撹拌した。反応液にベンジルアルコール (1.53 ml, 13.6 mmol) を加え 19 時間加熱還流した。反応液を水にあげ、酢酸エチルで抽出し、有機層をあわせ飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/酢酸エチル = 40/1、ヘキサン/酢酸エチル = 4/1 で溶出) により精製することでベンジル tert-ブチル trans-シクロヘキサン-1,4-ジイルビスカルバメート (2.6 g, 61%) を得た。

(c) cis-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

101

ベンジル tert-ブチル trans-シクロヘキサン-1, 4-ジイル
ビスカルバメート (2.6 g, 7.46 mmol) のエタノール (10 ml) 溶
液に10%パラジウム/炭素 (260 mg) を加え水素雰囲気下室温で8時間攪
拌した。反応液を濾過した後濾液を濃縮し、cis-tert-ブチル 4-ア
5 ミノシクロヘキシルカルバメート (1.6 g, 定量的) を得た。

(d) cis-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニ
ル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。た
だし、trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート
10 に代わってcis-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート
を原料に用いた。

(e) 4-[(cis-4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -2-メトキシベ
ンズアミドの合成

実施例105 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。た
15 だし、cis-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニ
ル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

IR (neat) : 3440, 3313, 3174, 2923, 1650, 15
65, 1419, 1338, 1211 cm⁻¹

実施例107

20 4-{[trans-4-(ベンジルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} -2-
メトキシベンズアミドの合成

実施例105で得られた4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) ア
ミノ] -2-メトキシベンズアミド (200 mg, 0.759 mmol) のメタ
ノール (10 ml) 溶液にベンズアルデヒド (0.077 ml, 0.759
25 mmol)、酢酸 (0.13 ml, 2.28 mmol) を加え30分攪拌した後、
シアノ水素化ホウ素ナトリウム (57 mg, 0.910 mol) を加え室温で1
7時間攪拌した。反応液を1N-水酸化ナトリウム水溶液に注いだ後、酢酸エチ
ルで抽出した。有機層を0.25N-塩酸で抽出した後、水層を1N-水酸化ナ
トリウム水溶液でpH11とし、析出した固体を濾取し、更にジエチルエーテル

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

102

でリバルプ洗浄を行うことで、4- { [trans-4- (ベンジルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} -2-メトキシベンズアミド (110mg, 41%) を得た。

IR (neat) : 3444, 3317, 3166, 2927, 1650, 1581, 1569, 1423, 1342, 1207 cm⁻¹

実施例108

4- ({2- [ベンジル (メチル) アミノ] エチル} アミノ) -2-メトキシベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル 4-シアノー-3-メチル-3メトキシフェニルカルバメートの合成

実施例74で得た4-アミノ-2-メトキシベンズニトリル (2g, 13.5mmol) のt-ブタノール (10ml)、テトラヒドロフラン (3ml) 混合溶液に水酸化ナトリウム (0.566g, 14.2mmol) の水 (6ml) 溶液を加えた後、ジ-tert-ブチルジカーボネート (3.09mmol, 14.2mmol) のt-ブタノール (2ml) 溶液を滴下し、室温で4日間攪拌した。なお途中ジ-tert-ブチルジカーボネート (11.9g, 54.5mmol)、水酸化ナトリウム (2.18g, 54.5mmol) を加えた。反応液を氷水にあげ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3/1~2/1で溶出) により精製し、tert-ブチル 4-シアノー-3-メチル-3メトキシフェニルカルバメート (1.87g, 56%) を得た。

(b) tert-ブチル 2- [ベンジル (メチル) アミノ] エチル (4-シアノー-3-メトキシフェニル) カルバメートの合成

25 氷冷下、水酸化ナトリウム (78.6mg, 1.96mmol) にジメチルホルムアミド (0.5ml) を加えた後、tert-ブチル 4-シアノー-3-メチル-3メトキシフェニルカルバメート (470mg, 1.8mmol) のジメチルホルムアミド (1.5ml) 溶液を滴下した。室温で1時間攪拌した後、N- (2-クロロエチル) -N-メチルベンジルアミン (347mg, 1.89

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

103

mmol) のジメチルホルムアミド (0.5 ml) 溶液、よう化ナトリウム (約 20 mg) を加え 60°C で 6 時間攪拌した。反応液を氷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、硫酸マグネシウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

- 5 (ヘキサン/酢酸エチル = 2/1 で溶出) により精製し、tert-ブチル 2- [ベンジル (メチル) アミノ] エチル (4-シアノ-3-メトキシフェニル) カルバメート (720 mg, 96%) を得た。

(c) 4- ({ 2- [ベンジル (メチル) アミノ] エチル } アミノ) - 2-メトキシベンズアミドの合成

- 10 実施例 105 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 2- [ベンジル (メチル) アミノ] エチル (4-シアノ-3-メトキシフェニル) カルバメートを原料に用いた。

融点: 153 ~ 155°C

実施例 109

- 15 4- ({ 3- [ベンジル (メチル) アミノ] プロピル } アミノ) - 2-メトキシベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル 3- [ベンジル (メチル) アミノ] プロピル (4-シアノ-3-メトキシフェニル) カルバメートの合成

- 20 実施例 108 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、N- (2-クロロエチル) -N-メチルベンジルアミンに代わって N- (3-クロロプロピル) -N-メチルベンジルアミンを用いた。

(b) 4- ({ 3- [ベンジル (メチル) アミノ] プロピル } アミノ) - 2-メトキシベンズアミドの合成

- 25 実施例 105 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3- [ベンジル (メチル) アミノ] プロピル (4-シアノ-3-メトキシフェニル) カルバメートを原料に用いた。

融点: 116 ~ 118°C

実施例 110

4- { [2- (ジベンジルアミノ) エチル] アミノ } - 2-メトキシベンズアミ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

104

ドの合成

(a) *tert*-ブチル 4-シアノ-3-メトキシフェニル [2-(ジベンジルアミノ) エチル] カルバメートの合成

実施例 108 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、N-(2-クロロエチル)-N-メチルベンジルアミンに代わってN-(2-クロロエチル) ジベンジルアミンを用いた。

(b) 4-{[2-(ジベンジルアミノ) エチル] アミノ}-2-メトキシベンズアミドの合成

実施例 105 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、*tert*-ブチル 4-シアノ-3-メトキシフェニル [2-(ジベンジルアミノ) エチル] カルバメートを原料に用いた。

融点：136～138℃

実施例 111

4-アニリノ-2-メトキシベンズアミドの合成

15 (a) 4-アニリノ-2-メトキシベンズニトリルの合成

実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、*trans-tert*-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートに代わってアニリンを用いた。

(b) 4-アニリノ-2-メトキシベンズアミドの合成

20 実施例 105 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-アニリノ-2-メトキシベンズニトリルを原料に用いた。

融点：192～194℃

実施例 112

2-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

25 (a) 2-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ) ベンズニトリルの合成

実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、*trans-tert*-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートに代わって4-アミノピリジンを用いた。

(b) 2-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

105

実施例105 (b)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、2-メトキシ-4-(ピリジン-4-イルアミノ)ベンズニトリルを原料に用いた。

IR (neat) : 3440, 3255, 3166, 1650, 1577, 13534, 995 cm⁻¹

実施例113

4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの合成

(a) trans-tert-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例74 (d)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例105 (a)で得られたtrans-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

15 (b) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの合成

実施例105 (b)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、trans-tert-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

20 融点: 200~202℃

実施例114

4-[(cis-4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの合成

(a) cis-tert-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

25 実施例74 (d)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例106 (d)で得られたcis-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

106

(b) 4-[(cis-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの合成

実施例105(b)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、cis-tert-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

IR (neat) : 3455, 3413, 3166, 2927, 1650, 1581, 1423, 1353, 1211, 1110 cm⁻¹

実施例115

5-クロロ-2-メトキシ-4-{[trans-4-(プロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} ベンズアミドの合成

(a) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-メトキシベンズニトリルの合成

実施例113で得られた trans-tert-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメート (2.0 g, 5.26 mmol) の塩化メチレン (20 ml) 溶液に 4N-塩酸 / ジオキサン (20 ml) を加え室温で 15 時間半撹拌した。析出した固体を濾過した後、濾物を水に溶かし、1N-水酸化ナトリウム水溶液で pH 10~11 とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-メトキシベンズニトリル (1.45 g, 99%) を得た。

(b) 5-クロロ-2-メトキシ-4-{[trans-4-(プロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} ベンズニトリルの合成

4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-メトキシベンズニトリル (250 mg, 0.893 mmol) のメタノール (10 ml) 溶液にプロピオンアルデヒド (0.064 ml, 0.893 mmol) を加え 15 分撹拌した後、酢酸 (0.153 ml, 2.67 mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (67 mg, 1.07 mmol) を加え室温で 3 時間撹拌した。反応液を飽和重曹水に注いだ後、酢酸エチルで抽出

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

107

した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝15／1～クロロホルム／メタノール／アンモニア水＝100／10／1で溶出）で精製し、5-クロロ-2-メトキシ-4- { [t r a n s - 4 - (プロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } ベンゾニトリル (124 mg, 43%) を得た。

(c) 5-クロロ-2-メトキシ-4- { [t r a n s - 4 - (プロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } ベンズアミドの合成

実施例41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、5-クロロ-2-メトキシ-4- { [t r a n s - 4 - (プロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } ベンゾニトリルを原料に用いた。

I R (n e a t) : 3455, 3409, 3313, 3147, 2931, 1654, 1589, 1423, 1361, 1207, 1114, 809 cm⁻¹

実施例116

15 5-クロロ-4- { [t r a n s - 4 - (イソプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } - 2-メトキシベンズアミドの合成

(a) 5-クロロ-4- { [t r a n s - 4 - (イソプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } - 2-メトキシベンゾニトリルの合成

実施例115 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、プロピオンアルデヒドに代わってアセトンを用いた。

(b) 5-クロロ-4- { [t r a n s - 4 - (イソプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } - 2-メトキシベンズアミドの合成

実施例41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、5-クロロ-4- { [t r a n s - 4 - (イソプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } - 2-メトキシベンゾニトリルを原料に用いた。

I R (n e a t) : 3455, 3409, 3301, 3158, 2969, 1650, 1592, 1423, 1365, 1211, 1110, 809 cm⁻¹

実施例117

5-クロロ-4- { [t r a n s - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] ア

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

108

ミノ} - 2-メトキシベンズアミドの合成

(a) 5-クロロ-4- { [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} - 2-メトキシベンズニトリルの合成

- 実施例115 (a) で得た4- [(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ] - 5-クロロ-2-メトキシベンズニトリル (250mg, 0.893 mmol) のメタノール (10ml) 溶液にホルムアルデヒド液 (36%, 148mg, 1.78mmol)、酢酸 (0.255ml, 4.47mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (123mg, 1.96mmol) を加え室温で6時間半撹拌した。反応液を飽和重曹水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1で溶出) で精製し、5-クロロ-4- { [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} - 2-メトキシベンズニトリル (229mg, 83%) を得た。
- 15 (b) 5-クロロ-4- { [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} - 2-メトキシベンズアミドの合成

実施例41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、5-クロロ-4- { [trans-4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} - 2-メトキシベンズニトリルを原料に用いた。

- 20 融点: 202~203℃

実施例118

5-クロロ-4- { [trans-4- (シクロペンチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} - 2-メトキシベンズアミドの合成

- (a) 5-クロロ-4- { [trans-4- (シクロペンチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} - 2-メトキシベンズニトリルの合成
- 25

実施例115 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、プロピオンアルデヒドに代わってシクロペンタノンを用いた。

(b) 5-クロロ-4- { [trans-4- (シクロペンチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ} - 2-メトキシベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

109

実施例 41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、5-クロロ-4- { [trans-4- (シクロペンチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } -2-メトキシベンゾニトリルを原料に用いた。

融点: 169~171℃

5 実施例 119

5-クロロ-2-メトキシ-4- { [(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミドの合成

(a) 5-クロロ-2-メトキシ-4- { [(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) アミノ] ベンゾニトリルの合成

- 10 実施例 115 (a) で得た 4- [(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -5-クロロ-2-メトキシベンゾニトリル (250 mg, 0.893 mmol) のジメチルホルムアミド (5 ml) 溶液に 1, 4-ジブロモブタン (0.106 ml, 0.893 mmol)、炭酸カリウム (246 mg, 1.786 mmol) を加え 60 度で 5 時間加熱撹拌した。反応液に 1N 水酸化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した。
- 15 濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=10/1 で溶出) で精製し、5-クロロ-2-メトキシ-4- { [(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) アミノ] ベンゾニトリルの粗生成物 (188 mg) を得た。

- 20 (b) 5-クロロ-2-メトキシ-4- { [(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、5-クロロ-2-メトキシ-4- { [(trans-4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル) アミノ] ベンゾニトリルを原料に用いた。

- 25 IR (neat) : 3459, 3417, 3143, 2942, 1654, 1585, 1427, 1361, 1214, 1114, 806 cm⁻¹

実施例 120

5-クロロ-2-メトキシ-4- { [trans-4- (メチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } ベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

110

(a) *trans*-N-メチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミンの合成

リチウムアルミニウムヒドライド (3.98 g, 105 mmol) のテトラ
ヒドロフラン (135 ml) 懸濁液に、水浴中 11~13℃にて、*trans*-
tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート (4.50 g, 21.
5 mmol) のテトラヒドロフラン (30 ml) 溶液を、10 分間かけて加えた。
室温にて 30 分間攪拌した後に、加熱し還流条件下で 6 時間反応させた。反応終
了後、氷冷下にて水 (4 ml)、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (4 ml)、水
(12 ml) の順に注意深く滴下し、更に室温にて 15 分間攪拌した。懸濁した
混合物を、テトラヒドロフラン (60 ml)、tert-ブチルメチルエーテル (60
10 ml)、塩化メチレン (60 ml)、tert-ブチルメチルエーテル (60 ml)、
テトラヒドロフラン (60 ml) を順に用いて濾過した。濾液を濃縮して、*trans*-
N-メチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン (2.46 g, 91%)
を得た。

(b) *trans*-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシル (メチル)
15 カルバメートの合成

trans-N-メチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン (2.48 g, 1
9.3 mmol) のトルエン (25 ml) 溶液に、室温にてベンズアルデヒド
(2.0 ml, 19.7 mmol) を加えた後に、ディーンスタークトラップを
用いたながら還流条件下で 5 時間攪拌した。室温まで冷やした後に、ジ-tert
20 -ブチルカルボナート (4.45 ml, 19.4 mmol) を加えて、終夜攪拌し
た。続いて、1N-硫酸水素カリウム水溶液 (20 ml) を加え、室温にて 7 時
間攪拌した。反応終了後、ジエチルエーテルで 2 回抽出し、水層を 1N-水酸化
ナトリウム水溶液を用いてアルカリ性にした後に、クロロホルムで 2 回抽出した。
更に水層に食塩を加え、再びクロロホルムで抽出した。クロロホルム層をあわせ
25 て、硫酸マグネシウムで脱水し、濾過し、濾液を濃縮して、*trans*-tert-
ブチル 4-アミノシクロヘキシル (メチル) カルバメート (3.89 g,
88%) を得た。

(c) *trans*-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-メトキシフェ
ニル) アミノ] シクロヘキシル (メチル) カルバメートの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

111

実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートに代わってtrans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシル (メチル) カルバメートを用いた。

- 5 (d) trans-tert-ブチル 4- [(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル) アミノ] シクロヘキシル (メチル) カルバメートの合成

実施例 74 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、trans-tert-ブチル 4- [(4-シアノ-3-メトキシフェニル) アミノ] シクロヘキシル (メチル) カルバメートを原料に用いた。

- 10 (e) 5-クロロ-2-メトキシ-4- { [trans-4- (メチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } ベンズアミドの合成

実施例 105 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、trans-tert-ブチル 4- [(2-クロロ-4-シアノ-5-メトキシフェニル) アミノ] シクロヘキシル (メチル) カルバメートを原料に用

15 いた。

融点 : 184 ~ 186 °C

実施例 121

4- { [trans-4- (ベンジルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } -5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの合成

- 20 実施例 107 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4- [(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -2-メトキシベンズアミドに代わって、実施例 113 で得た 4- [(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -5-クロロ-2-メトキシベンズアミドを原料に用いた。

融点 : 204 ~ 206 °C

- 25 実施例 122

4- (アゼパン-4-イルアミノ) -3-クロロベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } アゼパン-1-カルボキシレートの合成

実施例 45 (a) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。た

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

112

だし、tert-ブチル 4-オキソアゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(b) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロフェニル] アミノ } アゼパン-1-カルボキシレートの合成

- 5 実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } アゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(c) 4- (アゼパン-4-イルアミノ) -3-クロロベンズアミドの合成

- 実施例 45 (c) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロフェニル] アミノ } アゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.45-1.61 (2H, m), 1.66-1.83 (3H, m), 1.83-1.92 (1H, m), 2.66-2.93 (4H, m), 3.72-3.85 (1H, m), 5.54 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 6.70 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.04 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J=10.2\text{ Hz}$), 7.80 (1H, s).

実施例 123

4- [(1-ベンジルアゼパン-4-イル) アミノ] -3-クロロベンズアミドの合成

- 20 実施例 46 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 122 で得た 4- (アゼパン-4-イルアミノ) -3-クロロベンズアミドを原料に用いた。

融点 : 174 ~ 175 °C .

実施例 124

- 25 4- [(1-ベンジルピペリジン-3-イル) アミノ] -3-クロロベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル 3- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例 45 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

113

し、tert-ブチル 3-オキソピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(b) tert-ブチル 3- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

5 実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3- { [4- (アミノカルボニル) フェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(c) 3-クロロ-4- (ピペリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドの合成

10 実施例 45 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロフェニル] アミノ } ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(d) 4- [(1-ベンジルピペリジン-3-イル) アミノ] -3-クロロベンズアミドの合成

15 実施例 46 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、3-クロロ-4- (ピペリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.42-1.68 (4H, m), 2.29-2.60 (4H, m), 3.42-3.57 (2H, m), 3.70 (1H, s), 5.48 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 6.71 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 7.05 (1H, s), 7.18-7.35 (5H, m), 7.63-7.76 (2H, m), 7.81 (1H, s).

実施例 125

trans-4- [(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -3-クロロベンズアミドの合成

25 (a) tert-ブチル trans-4- [(4-シアノフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル trans-4-アミノシクロヘキシルカルバメートと p-ブロモベンゾニトリルを原料に用いた。

(b) tert-ブチル trans-4- [(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

114

ル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル trans-4-[(4-シアノフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

- 5 (c) trans-4-[(4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -3-クロロベンズアミドの合成

実施例 59 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル trans-4-[(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

- 10 IR: 3329, 3178, 1601, 1392, 1145, 1037 cm⁻¹

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、以下に示す実施例 126 ~ 実施例 130 の化合物を合成した。ただし 4-アミノ-2-メトキシベンズアミドと対応するアルデヒドおよびケトンを用いた。

実施例 126

- 15 4-(シクロヘキシルアミノ)-2-メトキシベンズアミド

融点: 156 ~ 159 °C

実施例 127

2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イルアミノ) ベンズアミド

- 20 IR: 3309, 3167, 1643, 1581, 1342, 1103, 806 cm⁻¹

実施例 128

2-メトキシ-4-[(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] ベンズアミド

融点: 180 ~ 183 °C

- 25 実施例 129

2-メトキシ-4-[(ピリジン-2-イルメチル) アミノ] ベンズアミド

IR: 3398, 3167, 1647, 1581, 1326, 1029 cm⁻¹

実施例 130

2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ) ベンズア

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

115

ミド

IR: 1585, 1334, 1215, 1084, 806 cm^{-1}

実施例 131

- 5 5-クロロ-2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ベンズアミドの合成

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 130 で得た 2-メトキシ-4-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ベンズアミドを原料に用いた。

融点: 218~220°C

10 実施例 132

2-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ベンズアミドの合成

(a) メチル 2-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエートの合成

- 15 実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートと 3-ブロモピリジンを原料に用いた。

(b) 2-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ベンズアミドの合成

- 20 実施例 85 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、メチル 2-メトキシ-4-(ピリジン-3-イルアミノ)ベンゾエートを原料に用いた。

融点: 164~166°C

実施例 133

2-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルアミノ)ベンズアミドの合成

- 25 (a) メチル 2-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルアミノ)ベンゾエートの合成

実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートと 2-ブロモピリジンを原料に用いた。

(b) 2-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルアミノ)ベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

116

実施例 85 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、メチル 2-メトキシ-4-(ピリジン-2-イルアミノ) ベンゾエートを原料に用いた。

融点：226～227℃

5 実施例 134

4- { [(trans-4-アミノシクロヘキシル) メチル] アミノ } -2-メトキシベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル trans-4- { [(4-シアノ-3-メトキシフェニル) アミノ] メチル } シクロヘキシルカルバメートの合成

- 10 実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル trans-4-(アミノメチル) シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

(b) 4- { [(trans-4-アミノシクロヘキシル) メチル] アミノ } -2-メトキシベンズアミドの合成

- 15 実施例 59 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル trans-4- { [(4-シアノ-3-メトキシフェニル) アミノ] メチル } シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

IR: 1651, 1589, 1377, 1265, 1030, 810 cm^{-1}

実施例 135

- 20 4- { [trans-4-(アミノメチル) シクロヘキシル] アミノ } -2-メトキシベンズアミドの合成

(a) trans-4- ({ [(ベンジルオキシ) カルボニル] アミノ } メチル) シクロヘキサンカルボン酸の合成

- trans-4-(アミノメチル) シクロヘキサンカルボン酸 (15 g, 95.4 mmol) のジオキサン (30 ml) 懸濁液にクロロギ酸ベンジル (16.3 ml, 114.48 mmol) を加え 0℃ で 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (228.9 ml, 228.9 mmol) を滴下し、室温で 18 時間攪拌した。1N 塩酸で中和した後、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

117

ラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝2：1～1：1）により精製し、trans-4-（{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}メチル）シクロヘキサンカルボン酸（11.99g, 41.15mmol, 43%）を得た。

- 5 (b) ベンジル {trans-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}メチルカルバメートの合成

trans-4-（{[（ベンジルオキシ）カルボニル]アミノ}メチル）シクロヘキサンカルボン酸（11g, 37.75mmol）のtert-ブタノール（110ml）溶液にトリエチルアミン（6.31ml, 45.3

- 10 mmol）、ジフェニルホスホリルアジド（11.4g, 41.52mmol）を加え8時間半加熱還流した。反応液を濃縮し、析出した白色固体を濾過により除き、濾液に酢酸エチル、水を加え抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル＝4：1～3：1）により精製し、酢酸エチルで再結晶を行うことでベンジル {trans-4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}メチルカルバメート（2.35g, 6.58mmol, 17%）を得た。

(c) ベンジル (trans-4-アミノシクロヘキシル)メチルカルバメート 塩酸塩の合成

- 20 ベンジル {4-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]シクロヘキシル}メチルカルバメート（2.5g, 6.89mmol）のテトラヒドロフラン（25ml）溶液に4N塩酸－ジオキサソ（25ml）を加え室温で20時間攪拌した。析出した固体を濾過し、ベンジル（4-アミノシクロヘキシル）メチルカルバメート 塩酸塩（1.83g, 6.15mmol, 89%）を得た。

- (d) ベンジル {trans-4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アミノ]シクロヘキシル}メチルカルバメートの合成

実施例105（a）の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、ベンジル（trans-4-アミノシクロヘキシル）メチルカルバメートを原料に用いた。

(e) 4-{[trans-4-（アミノメチル）シクロヘキシル]アミノ}-

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

118

2-メトキシベンズアミドの合成

実施例59 (d)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、ベンジル {4-[(4-シアノ-3-メトキシフェニル)アミノ]シクロヘキシル}メチルカルバメートを原料に用いた。

5 IR: 3305, 1562, 1338, 1211, 1026 cm⁻¹

実施例136

3-クロロ-4-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]ベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル 4-シアノフェニルカルバメートの合成

10 4-シアノアニリン (5 g, 42.3 mmol) のジクロロメタン溶液 (200 mL) に炭酸ジtert-ブチル (11.1 g, 50.8 mmol) を加えた後、0℃にてジメチルアミノピリジン (1.0 g, 8.5 mmol) を加え室温にて3日間放置した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル 4-シアノフェニルカルバメート (5.79 g, 63
15 %) を得た。

(b) tert-ブチル 4-シアノフェニル (2-ピロリジン-1-イルエチル) カルバメートの合成

tert-ブチル 4-シアノフェニルカルバメート (300 mg, 1.37 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド溶液 (10 mL) に0℃にて水素化ナトリウム (121 mg, 3.02 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。
20 反応液に2-クロロエチルピロール塩酸塩 (234 mg, 1.37 mmol) を加えて3時間攪拌した後、60℃に加熱して4時間加熱攪拌した。更に水素化ナトリウム (121 mg)、2-クロロエチルピロール塩酸塩 (234 mg) を加えて60℃にて2時間加熱攪拌した。反応液を冷却後、水、飽和塩化アンモニウム水溶液、酢酸エチルを加え、水層を酢酸エチルで2回抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、tert-
25 ブチル 4-シアノフェニル (2-ピロリジン-1-イルエチル) カルバメート (259 mg) を得た。

(c) 4-[(2-ピロリジン-1-イルエチル)アミノ]ベンズアミドの合

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

119

成

実施例 41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 4-シアノフェニル (2-ピロリジン-1-イルエチル) カルバメートを原料に用いた。

- 5 (d) 3-クロロ-4-[(2-ピロリジン-1-イルエチル) アミノ] ベンズアミドの合成

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(2-ピロリジン-1-イルエチル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.68 (4H, br), 2.65 (2H, m), 3.25 (2H, m), 5.73 (1H, t), 6.71 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.07 (1H, br), 7.69 (2H, brt, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.80 (1H, d, $J=1.8\text{ Hz}$).

実施例 137

- 15 cis-4-[(2-アミノシクロヘキシル) アミノ] -3-クロロベンズアミドの合成

(a) cis-4-[(2-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズニトリルの合成

- 20 4-プロモベンズニトリル (1 g, 5.56 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (50.9 mg, 0.06 mmol)、(+)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (104 mg, 0.17 mmol)、cis-1, 2-ジアミノシクロヘキサン (1.9 g, 16.7 mmol)、tert-ブトキシナトリウム (747 mg, 7.78 mmol) のトルエン溶液を 90°C にて 4 時間攪拌した。反応液を冷却後酢酸エチル、水、飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて水層を酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、cis-4-[(2-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズニトリル (702 mg, 59%) を得た。

(b) cis-4-[(2-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミドの

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

120

合成

実施例 41 (b) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、*cis*-4-[(2-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンゾニトリルを原料に用いた。

- 5 (c) *cis*-4-[(2-アミノシクロヘキシル) アミノ] -3-クロロベンズアミドの合成

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、*cis*-4-[(2-アミノシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミドを原料に用いた。

- 10 $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.31~1.41 (3H, m), 1.52~1.62 (5H, m), 2.98 (1H, brd), 5.65 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.04 (1H, br), 7.66 (1H, dd, $J=2.0, 8.6\text{ Hz}$), 7.70 (1H, br), 7.80 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$).

- 15 実施例 138

trans-4-[(2-アミノシクロヘキシル) アミノ] -3-クロロベンズアミド 1 塩酸塩の合成

実施例 137 の方法に準じて反応を行ない、得られた化合物を実施例 11 の方法に準じて塩酸塩化を行い掲題の化合物を合成した。ただし、*cis*-1, 2-

- 20 ジアミノシクロヘキサンの代わりに *trans*-1, 2-ジアミノシクロヘキサンを用いた。

- $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.19~1.51 (4H, m), 1.64~1.73 (2H, m), 1.87~1.90 (1H, m), 2.06~2.09 (1H, m), 3.27 (1H, br), 5.62 (1H, d, $J=9.9\text{ Hz}$), 6.92 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.11 (1H, br), 7.70 (1H, dd, $J=1.8, 8.6\text{ Hz}$), 7.82 (1H, d, $J=2.0\text{ Hz}$), 8.00 (br, 2H).
- 25

実施例 139

trans-4-{ (3-アミノシクロヘキシル) アミノ} -3-クロロベンズ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

121

アミドの合成

(a) *trans*-2-(3-アミノシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオンの合成

cis-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオン (5 g, 20.4 mmol) のテトラヒドロフラン溶液に 0 °C にてトリエチルアミン (5.7 mL, 40.8 mmol) を加えた後、メタン
5 スルホニルクロリド (2.4 mL, 30.6 mmol) を加え、同温で 2 時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えたのち水層を酢酸エチルで抽出した後、混合有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

10 濃縮残渣の *N*-メチルピロリジノン溶液にアジ化ナトリウム (4.0 g, 61.2 mmol) を加え、90 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を冷却後水、ジエチルエーテルを加えた後水層をジエチルエーテルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。

濃縮残渣のメタノール溶液にパラジウム/炭素 (2.5 g) を加え水素雰囲気
15 下にて 4 時間攪拌した。反応液をセライト濾過後濃縮することにより *trans*-2-(3-アミノシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオンを得た。

(b) *trans*-*tert*-ブチル 3-アミノシクロヘキシルカルバメートの合成

20 *trans*-2-(3-アミノシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオンのジクロロメタン溶液に炭酸ジ-*tert*-ブチル (8.9 g, 40.8 mmol) を加え、一晩攪拌、反応液を濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィーにて精製した白色固体を 40% メチルアミン-メタノール溶液 (100 mL) に溶かし、70 °C にて 2 時間攪拌した。反応液を濃縮後、酢酸エチルを加
25 え、析出した白色固体を濾過後、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、*trans*-*tert*-ブチル 3-アミノシクロヘキシルカルバメート (2.0 g, *cis*-2-(3-ヒドロキシシクロヘキシル)-1*H*-イソインドール-1, 3(2*H*)-ジオンから 5 工程で 48%) を得た。

(c) *trans*-*tert*-ブチル 3-[(4-シアノフェニル) アミ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

122

ノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

4-ブロモベンゾニトリル (500 mg, 2.78 mmol)、トリス (ジベン
 ジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (25.4 mg, 0.03 mmol)、
 (+)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (5
 5 1.9 mg, 0.08 mmol)、trans-tert-ブチル 3-アミノ
 シクロヘキシルカルバメート (655 mg, 3.06 mmol)、tert-ブ
 トキシナトリウム (374 mg, 3.89 mmol) のトルエン溶液を90℃に
 て4時間攪拌した。反応液を冷却後酢酸エチル、水、飽和塩化アンモニウム水溶
 液を加えて水層を酢酸エチルで抽出し無水硫酸マグネシウムで乾燥した。残渣を
 10 シリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、trans-tert-ブチル 3-
 - [(4-シアノフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメート (354 mg,
 41%) を得た。

(d) trans-tert-ブチル 3- [(2-クロロ-4-シアノフェ
 ニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

15 実施例45 (b) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。た
 だし、trans-tert-ブチル 3- [(4-シアノフェニル) アミノ]
 シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

(e) trans-4- { (3-アミノシクロヘキシル) アミノ } -3-クロ
 ロベンズアミドの合成

20 実施例41 (b) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。た
 だし、trans-tert-ブチル 3- [(2-クロロ-4-シアノフェニ
 ル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ ; 1.32~1.72 (10H, m), 3.
 04 (1H, m), 3.84 (1H, m), 5.05 (1H, d), 6.77
 25 (1H, d), 7.07 (1H, br), 7.68 (1H, dd), 7.72
 (1H, br), 7.80 (1H, d) .

実施例140

4- [trans- (4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -2-フルオロベン
 ズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

123

(a) tert-ブチル trans-4-[(4-シアノ-3-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例105 (a)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルと tert-ブチル tra

5 ns-4-アミノシクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

(b) 4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-2-フルオロベンズアミドの合成

実施例59 (d)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル trans-4-[(4-シアノ-3-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

10 融点：166～167℃

実施例141

実施例141

4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミドの合成

15 (a) tert-ブチル trans-4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例45 (b)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例140 (a) で得た tert-ブチル trans-4-[(4-シアノ-3-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に

20 用いた。

(b) 4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミドの合成

実施例59 (d)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル trans-4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-

25 フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

融点：160～162℃

実施例142

4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシ-5-メチルベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

124

(a) 2-(5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロフェニルアミン (3.0 g, 16.5 mmol) の酢酸 (30 mL) 溶液に無水フタル酸 (2.7 g, 18.1 mmol) を添加し 110℃ にて 3 時間攪拌した。放冷後溶媒を減圧下留去し、得られた残渣を無水酢酸 (30 mL) に溶解し、100℃ にて 5 時間攪拌した。放冷後、無水酢酸を減圧留去し、得られた残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより 2-(5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (4.2 g, 82%) を淡褐色粉末として得た。

(b) 2-(4-アミノ-5-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

実施例 3 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、2-(5-メトキシ-2-メチル-4-ニトロフェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンを原料に用いた。

(c) 4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリルの合成

2-(4-アミノ-5-メトキシ-2-メチルフェニル)-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオン (280 mg, 1.0 mmol) に濃塩酸 (0.4 mL) および水 (5 mL) を添加し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (1.2 mmol, 83 mg) の水溶液 (2 mL) を滴下し 10 分間攪拌することによりジアゾニウム塩溶液を調製した。シアン化カリウム (325 mg, 5.0 mmol) およびシアン化第一銅 (360 mg, 4.0 mmol) の水溶液 (5 mL) に調製したジアゾニウム塩溶液を室温にて滴下した後、50℃ にて 2 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水および飽和重曹水を添加し、酢酸エチルで抽出した後 (2 回)、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (ヘキサン: 酢酸エチル = 2:1) にて精製することにより、4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)-2-メトキシ-5-メチルベ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

125

ンゾニトリル (112 mg, 38%) を淡褐色粉末として得た。

(d) 4-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリルの合成

- 4- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) -2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリル (100 mg, 0.34 mmol) のエタノール (10 mL) 溶液にテトラヒドロフラン (5 mL) および 35% ヒドラジン水溶液 (155 μ L, 1.7 mmol) を添加し、室温にて 5 時間攪拌後、50°C で 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水および飽和重曹水を添加し酢酸エチルで抽出した後 (3 回)、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、さらに残渣をジエチルエーテルで洗浄することにより 4-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリル (40 mg, 73%) を淡褐色粉末として得た。

(e) 4-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリルの合成

- 4-アミノ-2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリル (40 mg, 0.25 mmol) に 48% HBr 水 (140 μ L, 1.2 mmol) および水 (1 mL) を添加し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (20 mg, 0.30 mmol) の水溶液 (0.5 mL) を滴下し 10 分間攪拌することによりジアゾニウム塩溶液を調製した。臭化第一銅 (177 mg, 1.2 mmol) を 48% HBr 水 (5 mL) に溶解し、調製したジアゾニウム塩溶液を室温にて滴下した後、50°C にて 1 時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで抽出した後 (2 回)、有機層を飽和食塩水および飽和重曹水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣を 50% ジエチルエーテル-ヘキサンにて洗浄することにより、4-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリル (35 mg, 63%) を白色粉末として得た。

- (f) 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリルの合成

実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-2-メトキシ-5-メチルベンゾニトリルを原料に用いた。

(g) 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2-メトキシ-

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

126

5-メチルベンズアミドの合成

実施例 41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシ-5-メチルベンズニトリルを原料に用いた。

5 融点: 153~156℃

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) δ ; 1.50-1.70 (2H, m), 2.00-2.14 (5H, m), 2.22 (2H, m), 2.78-2.95 (2H, m), 3.40 (1H, m), 3.55 (2H, s), 3.82 (1H, d, $J=7.5\text{ Hz}$), 3.92 (3H, s), 5.53 (1H, br s), 6.11 (1H, s), 7.25-7.40 (5H, m), 7.57 (1H, br s), 7.87 (1H, s).

実施例 143

2-メトキシ-5-メチル-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

15 実施例 14 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 141 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2-メトキシ-5-メチルベンズアミドを原料に用いた。

融点: 194~196℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.35 (2H, m), 1.76-1.90 (2H, m), 2.50-2.70 (2H, m), 2.85-3.00 (2H, m), 2.30-3.50 (1H, m), 3.84 (3H, s), 4.91 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.16 (1H, s), 7.02 (1H, br s), 7.33 (1H, br s), 7.52 (1H, s).

実施例 144

25 5-クロロ-2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアミドの合成

(a) 5-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸メチルの合成

4-アミノ-5-クロロ-2-メトキシ安息香酸 (1.0 g, 5.0 mmol) に 48% HBF_4 水 (1.6 mL, 12.4 mmol) および水 (5

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

127

- mL) を添加し、氷冷下、亜硝酸ナトリウム (345 mg, 5.5 mmol) の水溶液 (3 mL) を滴下し 20 分間攪拌した。析出した白色沈殿物を濾取することによりジアゾニウム塩 (湿重量 1.3 g) を単離した。本ジアゾニウム塩を酢酸 (50 mL) に懸濁させ 100℃ にて 1 時間攪拌した。室温にて 1 昼夜放置後、
- 5 反応液に飽和食塩水を添加し、酢酸エチルで抽出した後 (3 回)、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去した。得られた残渣をメタノール (20 mL) に溶解後、氷冷下塩化チオニル (1 mL) を滴下し、室温まで昇温した後、終夜攪拌した。反応液を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにより精製後、得られた結晶を 50% ジエチルエーテル
- 10 -ヘキサンにて洗浄することにより、5-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸メチル (518 mg, 48%) を暗褐色粉末として得た。

(b) 5-クロロ-2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアミドの合成

- 5-クロロ-4-ヒドロキシ-2-メトキシ安息香酸メチル (220 mg, 1.01 mmol) にトルエン (20 mL)、1-tert-ブトキシカルボニル-4-ヒドロキシピペリジン (409 mg, 2.03 mmol) およびシアノメチレントリ-n-ブチルホスホラン (490 mg, 2.03 mmol) を添加し、100℃ で 4 時間攪拌した。放冷後、反応液に飽和食塩水を注入し酢酸エチルで抽出した後 (2 回)、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥
- 20 後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより、tert-ブチル 4-[2-クロロ-5-メトキシ-4-(メトキシカルボニル) フェノキシ] ピペリジン-1-カルボキシレート (510 mg) を淡褐色油状物として得た。本品のジクロロメタン (15 mL) 溶液に室温にてトリフルオロ酢酸 (10 mL) を添加し、1 時間攪拌後、反応溶媒を減
- 25 圧下留去することにより粗 5-クロロ-2-メトキシ-4-(ピペリジン-4-イルオキシ) 安息香酸メチル トリフルオロ酢酸塩を赤褐色油状物として得た。本品を N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) に溶解し、ホルムアミド (200 μ L, 5.0 mmol) および 25% ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (950 μ L, 6.0 mmol) を添加後 80℃ にて 3 時間攪拌した。さらに

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

128

本反応液にギ酸アンモニウム (20 g) を添加し、170～180℃にて6時間加熱攪拌した。減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ- (クロロホルム：メタノール=99：1) にて精製することにより5-クロロ-4- [(1-ホルミルピペリジン-4-イル) オキシ] -2-メトキシベンズ
 5 アミド (112 mg) を無色油状物として得た。本品 (110 mg, 0.35 mmol) のメタノール (10 mL) 溶液に氷冷下塩化チオニル (130 μL, 1.76 mmol) を滴下し、60℃まで昇温後2時間攪拌した。反応溶媒を減圧下留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィ- (クロロホルム：メタノール：28%アンモニア水=90：10：0.5) にて精製することにより5
 10 -クロロ-2-メトキシ-4- (ピペリジン-4-イルオキシ) ベンズアミド (26 mg, 26%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.45-1.65 (2H, m), 1.78-2.00 (2H, m), 2.55-2.68 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.92 (3H, s), 4.74 (1H, m), 6.85
 15 (1H, s), 7.45-7.60 (2H, br m), 7.82 (1H, s).

実施例 145

5-クロロ-2-フルオロ-4- (ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロ-5
 20 -フルオロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート および tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロ-3-フルオロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

イソプロパノール (20 mL) に実施例 65 (c) で得られた tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -3-フルオロフェニル] アミノ} ピペ
 25 リジン-1-カルボキシレート (290 mg, 0.86 mmol) および N-クロロスクシンイミド (115 mg, 0.86 mmol) を添加し60℃にて1時間攪拌した。放冷後、反応溶媒を減圧下留去し、残渣を分取 TLC にて分離精製後、得られた粗結晶をジエチルエーテルにて洗浄することにより tert-ブチル 4- { [4- (アミノカルボニル) -2-クロロ-5-フルオロフェニル]

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

129

アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート (102 mg, 32%) および *tert*-ブチル 4- {[4-(アミノカルボニル)-2-クロロ-3-フルオロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレート (55 mg, 17%) を白色結晶性粉末として得た。

5 (b) 5-クロロ-2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例45(c)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、*tert*-ブチル 4- {[4-(アミノカルボニル)-2-クロロ-5-フルオロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

10 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.30-1.45 (2H, m), 1.72-1.85 (2H, m), 2.50-2.60 (2H, m), 2.85-2.95 (2H, m), 3.30-3.50 (1H, m), 5.55 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$), 6.63 (1H, d, $J=14.2\text{ Hz}$), 7.22 (1H, *brs*), 7.37 (1H, *brs*), 7.61 (1H, d, $J=7.9\text{ Hz}$).

15 実施例146

3-クロロ-2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例45(c)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例145(a)で得た *tert*-ブチル 4- {[4-(アミノカルボニル)-2-クロロ-3-フルオロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.32-1.50 (2H, m), 1.74-1.88 (2H, m), 2.50-2.62 (2H, m), 2.90-3.00 (2H, m), 3.35-3.55 (1H, m), 5.58 (1H, d, $J=8.2\text{ Hz}$), 6.66 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.25-7.40 (2H, *brm*), 7.51 (1H, *t*, $J=8.8\text{ Hz}$).

実施例147

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2,6-ジフルオロベンズアミドの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

130

(a) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリルの合成

2, 4, 6-トリフルオロベンゾニトリル (1. 0 g, 6. 37 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 溶液に炭酸カリウム (2. 63 g, 1
5 9. 1 mmol) を添加し、室温にて攪拌しながら 4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (1. 33 mL, 6. 37 mmol) を速やかに滴下し、さらに1時間攪拌した。反応液に飽和食塩水および飽和重曹水を添加し、酢酸エチルで抽出した後 (2回)、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (20~50%
10 酢酸エチル-ヘキサン) にて精製することにより、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリル (505 mg, 24%) を得た。(無色針状晶)

(b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 6-ジフルオロベンズアミドの合成

15 実施例 41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 6-ジフルオロベンゾニトリルを原料に用いた。

融点: 201~203℃

¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1. 25-1. 45 (2H, m), 1. 7
20 5-1. 95 (2H, m), 2. 00-2. 15 (2H, m), 2. 68-2. 80 (2H, m), 3. 16-3. 30 (1H, m), 3. 45 (2H, s), 6. 20 (2H, d, J=11. 7 Hz), 6. 38 (1H, d, J=7. 9 Hz), 7. 20-7. 35 (5H, m), 7. 40 (1H, brs), 7. 60 (1H, s).

25 実施例 148

2, 6-ジフルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 14 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 147 (b) で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 6-ジフルオロベンズアミドを原料に用いた。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

131

融点：166～168℃

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1.10–1.30 (2H, m), 1.70–1.90 (2H, m), 2.51–2.60 (2H, m), 2.85–3.00 (2H, m), 3.16–3.40 (1H, m), 6.20 (2H, d, J = 11.7 Hz), 6.38 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.40 (1H, br s), 7.59 (1H, s).

実施例149

2-フルオロ-4- { [trans-4- (イソプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } ベンズアミドの合成

- 10 実施例140で得られた4- [trans- (4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -2-フルオロベンズアミド (180mg, 0.716mmol) のメタノール (8ml) 溶液にアセトン (0.052ml, 0.716mmol)、酢酸 (0.122ml, 2.14mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (54mg, 0.859mol) を加え室温で20時間攪拌した。途中アセトン (0.052ml, 0.716mmol)、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (45mg, 0.716mol) を加えた。反応液を飽和重曹水に注いだ後、酢酸エチルで抽出した。有機層を0.25N-塩酸で抽出した後、水層を1N-水酸化ナトリウム水溶液でpH11とし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し濾過した後、濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール/アンモニア水=100/10/1で溶出) により精製し、2-フルオロ-4- { [trans-4- (イソプロピルアミノ) シクロヘキシル] アミノ } ベンズアミド (160mg, 76%) を得た。

融点：174～176℃

25 実施例150

2-フルオロ-4- [(4-ニトロフェニル) アミノ] ベンズアミドの合成

(a) 2-フルオロ-4- [(4-ニトロフェニル) アミノ] ベンズニトリルの合成

実施例105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。た

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

132

だし、4-ブロモ-2-メトキシベンゾニトリルに代わって4-ブロモ-2-フルオロベンゾニトリルを原料に、また *trans*-*tert*-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートに代わって4-ニトロアニリンを用いた。

(b) 2-フルオロ-4-[(4-ニトロフェニル) アミノ] ベンズアミドの合成

2-フルオロ-4-[(4-ニトロフェニル) アミノ] ベンゾニトリル (298 mg, 1.16 mmol), 1N-水酸化ナトリウム水溶液 (3.5 mL), エタノール (20 mL) の混合物を90℃で8.5時間攪拌した。溶媒を留去し、1N-水酸化ナトリウム水溶液 (30 mL) を加え酢酸エチル (30 mL) で3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=3:2~1:2で溶出) により精製し、2-フルオロ-4-[(4-ニトロフェニル) アミノ] ベンズアミドを45.8 mg (褐色固体, 0.166 mmol, 14%) 得た。

IR (neat): 1585, 1304, 1265, 1111, 829 cm⁻¹

15 実施例151

2-フルオロ-4-[*trans*-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミドの合成

(a) 2-フルオロ-4-[*trans*-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] ベンゾニトリルの合成

20 2, 4-ジフルオロベンゾニトリル (417 mg, 3.00 mmol), *trans*-4-アミノシクロヘキサノール (380 mg, 3.30 mmol), ピリジン (8 mL) の混合物を50℃で5時間攪拌した。溶媒を留去し、水 (30 mL) を加え酢酸エチル (30 mL) で3回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=2:1~1:2で溶出) により精製し、2-フルオロ-4-[*trans*-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] ベンゾニトリルを84.3 mg (褐色固体, 0.360 mmol, 12%) 得た。

(b) 2-フルオロ-4-[*trans*-(4-ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ] ベンズアミド

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

133

2-フルオロ-4-[trans-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ベンズニトリル (105 mg, 0.448 mmol), 水酸化リチウム (3.2 mg, 1.34 mmol), メタノール (2.5 mL) の混合物に室温下 30%-過酸化水素水 (0.30 mL), 水 (0.50 mL) を順に滴下し、室温下 4 時間攪拌した。10%-チオ硫酸ナトリウム水溶液を加えて反応を止め、溶媒を留去した。残渣に 1N-水酸化ナトリウム水溶液 (20 mL) を加え、酢酸エチル (20 mL) で 2 回抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥後溶媒を留去し、残渣固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=30:1 で溶出) により精製し、2-フルオロ-4-[trans-(4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ]ベンズアミドを 77.8 mg (白色固体, 0.308 mmol, 62%) 得た。

IR (neat) : 3321, 1601, 1361, 1098, 829, 771 cm^{-1}

実施例 152

4-(1-アザビシクロ[2.2.2]オクト-3-イルアミノ)-2-フルオロベンズアミドの合成

実施例 10 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、p-アミノベンズアミドに代わって実施例 65 (b) で得た 4-アミノ-2-フルオロベンズアミドを原料に、また 1-ベンジル-4-ピペリドンに代わってキヌクリジン-3-オンを用いた。

IR (neat) : 3166, 1604, 1381, 1095, 818 cm^{-1}

実施例 153

4-[(cis-4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-2-フルオロベンズアミドの合成

(a) cis-tert-ブチル 4-[(4-シアノ-3-フルオロフェニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例 105 (a) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-ブロモ-2-メトキシベンズニトリルに代わって 4-ブロモ-2-フルオロベンズニトリルを原料に、また trans-tert-ブチル 4-アミ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

134

ノシクロヘキシルカルバメートに代わって *cis*-*tert*-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメートを用いた。

(b) 4-[(*cis*-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-2-フルオロベンズアミドの合成

- 5 実施例 59 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、*cis*-*tert*-ブチル 4-[(4-シアノ-3-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

IR (neat) : 2931, 1620, 1377, 1091, 825 cm⁻¹

実施例 154

- 10 4-[(*cis*-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミドの合成

(a) *cis*-*tert*-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

- 15 実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 153 (a) で得た *cis*-*tert*-ブチル 4-[(4-シアノ-3-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

(b) 4-[(*cis*-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミドの合成

- 20 実施例 59 (d) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、*cis*-*tert*-ブチル 4-[(2-クロロ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

IR (neat) : 2916, 1612, 1369, 1111, 922 cm⁻¹

実施例 155

3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドの合成

- 25 (a) *tert*-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート
の合成

3-ピロリジノール (5 g, 57.4 mmol) のジクロロメタン溶液 (50 mL) に炭酸ジ*tert*-ブチル (13.8 g, 63.1 mmol) のジクロロメタン溶液を加え一晩放置した。溶媒を減圧留去後、残渣をシリカゲルクロマト

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

135

グラフィーにて精製し、tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (9.23 g, 86%) を得た。

(b) tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレートの合成

5 tert-ブチル 3-ヒドロキシピロリジン-1-カルボキシレート (500 mg, 2.67 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 mL) にトリエチルアミン (0.75 mL, 5.34 mmol)、メタンスルホンクロライド (0.31 mL, 4.00 mmol) を0℃にて加え、同温で1.5時間攪拌した。反応液に水、酢酸エチルを加えた後、酢酸エチルで抽出後、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。濃縮残渣をN-メチルピロリジノン (20 mL) に溶解させ、
10 0℃にてアジ化ナトリウム (520.8 mg, 8.01 mmol) を加え、80℃に加熱して3時間攪拌した。反応液を0℃に冷却後水、ジエチルエーテルを加え、ジエチルエーテルで2回抽出したのち無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧留去し、アジド体を得た。

15 上のアジド体のメタノール溶液 (50 mL) に窒素雰囲気下にてパラジウム炭素 (250 mg) を加えた後、水素雰囲気下にて3時間攪拌した。反応液をセライト濾過したのち濾液を減圧留去した。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製し、tert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (365.6 mg, 73%) を得た。

20 (c) tert-ブチル 3-[(4-シアノフェニル) アミノ] ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

4-ブロモベンゾニトリル (330 mg, 1.83 mmol)、トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (16.8 mg, 0.03 mmol)、
(+)-2, 2'-ビス (ジフェニルホスフィノ) -1, 1'-ビナフチル (34.2 mg, 0.08 mmol)、tert-ブトキシナトリウム (246.6 mg, 2.57 mmol) にtert-ブチル 3-アミノピロリジン-1-カルボキシレート (360 mg, 2.01 mmol) のトルエン溶液 (5 mL) を加え、
25 80℃にて4時間攪拌した。反応液を減圧留去後、2-プロパノールを加えてリパルプ洗浄することによりtert-ブチル 3-[(4-シアノフェニル) ア

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

136

ミノ] ピロリジン-1-カルボキシレート (274.4 mg, 52%) を得た。

(d) tert-ブチル 3-[(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ] ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-[(4-シアノフェニル) アミノ] ピロリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(e) 3-クロロ-4-(ピロリジン-3-イルアミノ) ベンズアミドの合成

実施例 41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-[(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ] ピロリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.58 (1H, m), 2.05 (1H, m), 2.71 (2H, m), 2.90 (1H, m), 2.97 (2H, m), 3.92 (1H, m), 5.45 (1H, d, $J=6.78\text{ Hz}$), 6.74 (1H, d, $J=8.80\text{ Hz}$), 7.08 (1H, br), 7.68 (1H, dd, $J=2.01, 8.06\text{ Hz}$), 7.73 (1H, br), 7.79 (1H, d, $J=2.01\text{ Hz}$).

実施例 156

4-(アゼパン-3-イルアミノ)-3-クロロベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル 3-アミノアゼパン-1-カルボキシレートの合成
実施例 155 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-ヒドロキシアゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(b) tert-ブチル 3-[(4-シアノフェニル) アミノ] アゼパン-1-カルボキシレートの合成

実施例 155 (c) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-アミノアゼパン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(c) tert-ブチル 3-[(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ] アゼパン-1-カルボキシレートの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

137

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-[(4-シアノフェニル) アミノ] アゼパネー 1-カルボキシレートを原料に用いた。

(d) 4-(アゼパネー 3-イルアミノ) -3-クロロベンズアミドの合成

5 実施例 41 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル 3-[(2-クロロ-4-シアノフェニル) アミノ] アゼパネー 1-カルボキシレートを原料に用いた。

$^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) δ ; 1. 52 (1H, m) , 1. 64-1. 87 (5H, m) , 2. 88-3. 05 (4H, m) , 3. 89 (1H, br) ,
10 5. 67 (1H, d, $J=8. 80\text{Hz}$) , 6. 81 (1H, d, $J=8. 62\text{Hz}$) , 7. 10 (1H, br) , 7. 70 (1H, d, $J=8. 62\text{Hz}$) , 7. 76 (1H, br) , 7. 82 (1H, d, $J=1. 29\text{Hz}$) .

実施例 157

3-クロロ-5-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド
15 の合成

(a) tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル) -2-クロロ-6-フルオロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

実施例 45 (b) の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 68 (d) で得られた tert-ブチル 4-{[4-(アミノカル
20 ボニル) -2-フルオロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートを原料に用いた。

(b) 3-クロロ-5-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成

tert-ブチル 4-{[4-(アミノカルボニル) -2-クロロ-6-フル
25 ルオロフェニル] アミノ} ピペリジン-1-カルボキシレートに塩酸-ジオキサン (25 mL) を加え、一晚攪拌した。析出物を濾取後シリカゲルクロマトグラフィにて精製し、3-クロロ-5-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミド (505. 5 mg, 4-アミノ-3-フルオロベンズアミドから 34%) を得た。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

138

^1H -NMR (DMSO- d_6) δ ; 1.36 (2H, m), 1.80 (2H, m), 2.94 (2H, m), 3.59 (1H, m), 4.77 (1H, dd, $J=1.84, 8.99\text{ Hz}$), 7.33 (1H, br), 7.58 (1H, dd, $J=2.02, 14.02\text{ Hz}$), 7.72 (d, 1H, $J=2.02\text{ Hz}$), 7.88 (1H, br).

実施例158

4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-フルオロ-2-メトキシベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル (trans-4-[(4-シアノ-2, 5-ジフル

10 オロフェニル) アミノ] シクロヘキシル) カルバメートの合成

2, 4, 5-トリフルオロベンゾニトリル (1.0 g, 6.37 mmol) のジメチルホルムアミド (20 mL) 溶液に炭酸カリウム (2.63 g, 19.1 mmol) を添加し、氷冷下攪拌しながら trans-tert-ブチル 4-アミノシクロヘキシルカルバメート (1.50 g, 7.0 mmol) のジメチル

15 ホルムアミド (10 mL) 溶液を速やかに滴下し室温に昇温後さらに3時間攪拌した。反応液に飽和食塩水および飽和重曹水を添加し、酢酸エチルで抽出した後 (2回)、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をジエチルエーテル-ヘキサンにて洗浄することにより

tert-ブチル (trans-4-[(4-シアノ-2, 5-ジフル

20 フェニル) アミノ] シクロヘキシル) カルバメート (1.1 g, 50%) を白色粉末として得た。

(b) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-フルオ

ロ-2-メトキシベンゾニトリルの合成

tert-ブチル (trans-4-[(4-シアノ-2, 5-ジフル

25 フェニル) アミノ] シクロヘキシル) カルバメート (351 mg, 1.0 mmol) のジクロロメタン (5 mL) に氷冷下トリフルオロ酢酸 (5 mL) を添加し室温まで昇温後2時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮した後、テトラヒドロフラン (5 mL) およびナトリウムメトキシドのメタノール溶液 (574 μL , 1.0 mmol) を添加し12時間加熱還流した。反応液に飽和食塩水を添加し酢

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

139

酸エチルで抽出した後（２回）、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製することにより、４－〔（*trans*－４－アミノシクロヘキシル）アミノ〕－５－フルオロ－２－メトキシベンゾニトリル（１８７ｍｇ，７１％）を
 5 無色油状物として得た。

（*c*）４－〔（*trans*－４－アミノシクロヘキシル）アミノ〕－５－フルオロ－２－メトキシベンズアミドの合成

実施例４１（*b*）の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、４－〔（*trans*－４－アミノシクロヘキシル）アミノ〕－５－フルオロ
 10 －２－メトキシベンゾニトリルを原料に用いた。

¹H-NMR（DMSO-*d*₆） δ ；１．１０－１．４０（４H，*m*），１．７０－２．００（６H，*m*），２．５３（１H，*m*），３．３３（１H，*m*），３．８６（３H，*s*），５．７２（１H，*m*），６．３０（１H，*d*，*J*＝７．３Hz），７．２４（１H，*br s*），７．３５－７．５０（２H，*m*）。

15 実施例１５９

４－〔（*trans*－４－アミノシクロヘキシル）オキシ〕－５－クロロ－２－メトキシベンズアミドの合成

（*a*）４－（〔４－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２H－イソインドール－２－イル）シクロヘキシル〕オキシ）－２－フルオロベンゾニトリルの合成

20 ２－フルオロ－４－ヒドロキシベンゾニトリル（４．０g，２９mmol）のテトラヒドロフラン（１５０mL）溶液に、*cis*－２－（４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１H－イソインドール－１，３（２H）－ジオン（７．２g，２９mmol）およびトリフェニルホスフィン（９．２g，３５mmol）を添加し、氷冷下アゾジカルボン酸ジイソプロピル（８．３mL，３５mmol）を滴
 25 下した後、室温まで昇温し終夜攪拌した。反応液に飽和食塩水および飽和重曹水を添加し、酢酸エチルで抽出した後（２回）、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製後さらにジエチルエーテルで洗浄することにより、４－（〔４－（１，３－ジオキソ－１，３－ジヒドロ－２H－イソインドール－２－イ

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

140

ル) シクロヘキシル] オキシ) - 2-フルオロベンゾニトリル (3.4 g, 32%) を白色粉末として得た。

(b) tert-ブチル 4-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ) シクロヘキシルカルバメートの合成

- 5 4-([4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)シクロヘキシル] オキシ) - 2-フルオロベンゾニトリル (3.3 g, 9.1 mmol) のテトラヒドロフラン (20 mL) にメチルアミンのエタノール溶液 (80 mL) を添加し室温で1時間攪拌後60℃にて2時間攪拌した。放冷後反応溶媒を減圧下留去し、残渣をテトラヒドロフラン (100 mL) に溶解
- 10 した後、氷冷下攪拌しながらジ炭酸ジtert-ブチル (2.2 g, 10 mmol) を添加した。室温まで昇温し1時間攪拌した後、反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (3~12%酢酸エチル-ヘキサンで溶出) により精製した。得られた残渣をさらにジエチルエーテル-ヘキサンで洗浄することにより、tert-ブチル 4-(4-シアノ-3-フルオロ
- 15 フェノキシ) シクロヘキシルカルバメート (2.1 g, 68%) を無色針状晶として得た。

(c) tert-ブチル 4-(4-シアノ-3-メトキシフェノキシ) シクロヘキシルカルバメートの合成

- tert-ブチル 4-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ) シクロヘキシルカルバメート (1.5 g, 4.5 mmol) のジメチルホルムアミド (60 mL) に28%-ナトリウムメトキシド-メタノール溶液 (1.3 mL, 22.4 mmol) を氷冷下添加しさらに3時間攪拌した。反応液を冷塩化アンモニウム水溶液に注入し酢酸エチルで抽出した後 (2回)、有機層を飽和食塩水で洗浄した。硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をジエチルエ
- 25 ーテル-ヘキサンにて洗浄することにより、tert-ブチル 4-(4-シアノ-3-メトキシフェノキシ) シクロヘキシルカルバメート (1.3 g, 84%) を無色針状晶として得た。

(d) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) オキシ] -5-クロロ-2-メトキシベンゾニトリルの合成

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

141

tert-ブチル 4-(4-シアノ-3-メトキシフェノキシ)シクロヘキシルカルバメート (1.0 g, 2.9 mmol) の2-プロパノール (50 mL) 溶液に、室温にてN-クロルコハク酸イミド (1.93 g, 14.4 mmol) を添加し50℃にて40分撹拌した。反応液を室温まで放冷しN-クロルコハク酸イミド (580 mg, 4.4 mmol) を追加し50℃にてさらに1時間加熱撹拌した。放冷後反応液を減圧下濃縮乾固し、残渣をシリカゲルクロマトグラフィー (クロロホルム：メタノール：アンモニア水=100：10：1 で溶出) により精製し得られた残渣をクロロホルム-ヘキサンにて洗浄することにより、4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) オキシ]-5-クロロ-2-メトキシベンゾニトリル (635 mg, 78%) を無色針状晶として得た。

(e) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) オキシ]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミドの合成

4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) オキシ]-5-クロロ-2-メトキシベンゾニトリル (200 mg, 0.71 mmol) のメタノール (8 mL) 溶液に水酸化リチウム (51 mg, 2.1 mmol)、30%過酸化水素水 (404 mg, 3.5 mmol) および水 (2 mL) を添加し50℃にて3時間撹拌した。反応液を飽和食塩水に注入しアンモニア水を添加後、酢酸エチルで抽出した (2回)。有機層を飽和食塩水、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液にて洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をメタノール-ジエチルエーテルにて洗浄することにより、4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル) オキシ]-5-クロロ-2-メトキシベンズアミド (88 mg, 41%) を白色粉末として得た。

$^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.10-1.30 (2H, m), 1.35-1.55 (2H, m), 1.70-1.85 (2H, m), 1.95-2.10 (2H, m), 2.66 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.55 (1H, m), 6.83 (1H, s), 7.52 (1H, br m), 7.81 (1H, s).

実施例160

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

142

4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-2-フルオロベン
ズアミドの合成

(a) tert-ブチル (trans-4-[4-(アミノカルボニル)-3-フルオロフェノキシ]シクロヘキシル)カルバメートの合成

- 5 実施例159(b)で得られたtert-ブチル 4-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)シクロヘキシルカルバメート(210mg, 0.63 mmol)のメタノール(5mL)に水酸化リチウム(45mg, 1.9 mmol)、30%過酸化水素水(356mg, 3.1mmol)および水(2 mL)を添加し室温にて8時間攪拌した。反応液に飽和食塩水を注入し酢酸エチルで抽出した(2回)。有機層を飽和食塩水、5%チオ硫酸ナトリウム水溶液にて洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をジエチルエーテル-ヘキサンにて洗浄することにより、tert-ブチル (trans-4-[4-(アミノカルボニル)-3-フルオロフェノキシ]シクロヘキシル)カルバメート(201mg, 91%)を白色粉末として得た。

- 15 (b) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-2-フルオロベンズアミドの合成

- tert-ブチル (trans-4-[4-(アミノカルボニル)-3-フルオロフェノキシ]シクロヘキシル)カルバメート(195mg, 0.55 mmol)のジクロロメタン(8mL)にトリフルオロ酢酸(8mL)を添加し
20 室温にて1時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィー(クロロホルム:メタノール:アンモニア水=200:20:1で溶出)により精製し、4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-2-フルオロベンズアミド(101mg, 72%)を白色粉末として得た。
¹H-NMR (DMSO-d₆) δ; 1.10-1.45 (4H, m), 1.55 (2H, br s), 1.70-1.80 (2H, m), 1.90-2.05 (2H, m), 2.60 (1H, m), 4.35 (1H, m), 6.70-6.95 (2H, m), 7.41 (1H, br s), 7.47 (1H, br s), 7.62 (1H, t, J=8.6Hz).

実施例161

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

143

4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミドの合成

(a) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルの合成

- 5 実施例159(b)で得られたtert-ブチル 4-(4-シアノ-3-フルオロフェノキシ)シクロヘキシルカルバメート(240mg, 0.72 mmol)の酢酸(3mL)溶液に塩化スルフリル(288 μ L, 3.6 mmol)を添加し50℃にて10時間攪拌した。反応液を減圧下濃縮し得られた残渣に10%炭酸ナトリウム水溶液を注入し酢酸エチルで抽出した(3回)。
- 10 有機層を飽和食塩水で洗浄し硫酸マグネシウムで乾燥後、溶媒を減圧留去し得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーにて精製した。得られた結晶をジエチルエーテルで洗浄することにより4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリル(114mg, 59%)を白色粉末として得た。
- 15 (b) 4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミドの合成
- 実施例159(e)の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(trans-4-アミノシクロヘキシル)オキシ]-5-クロロ-2-フルオロベンゾニトリルを原料に用いた。
- 20 $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) δ ; 1.10-1.50 (4H, m), 1.50-1.90 (4H, m), 1.90-2.20 (2H, m), 2.65 (1H, m), 4.48 (1H, m), 7.26 (1H, d, $J=12.8\text{ Hz}$), 7.50-7.65 (2H, br m), 7.69 (1H, d, $J=7.7\text{ Hz}$).
- 実施例162
- 25 4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-2,5-ジフルオロベンズアミドの合成
- 実施例59(d)の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例158(a)で得たtert-ブチル trans-4-[(4-シアノ-2,5-ジフルオロフェニル)アミノ]シクロヘキシルカルバメートを

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

144

原料に用いた。

融点：209～210℃

実施例163

4- [trans- (4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -5-ブロモ-2-
5 フルオロベンズアミドの合成

(a) tert-ブチル trans-4- [(2-ブロモ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートの合成

実施例63 (a) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例140 (a) で得た tert-ブチル trans-4- [(4-
10 シアノ-3-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。

(b) 4- [trans- (4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -5-ブロモ-2-フルオロベンズアミドの合成

実施例59 (d) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、tert-ブチル trans-4- [(2-ブロモ-4-シアノ-5-フルオロフェニル) アミノ] シクロヘキシルカルバメートを原料に用いた。
15

融点：171～173℃

実施例164

4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2, 5-ジフルオロベンズアミドの合成
20

(a) 4- [(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ] -2, 5-ジフルオロベンズニトリルの合成

2, 4, 5-トリフルオロベンズニトリル (1.00 g, 6.4 mmol) の N, N-ジメチルホルムアミド (30 ml) 溶液に炭酸カリウム (2.64 g, 19.1 mmol) を加えて氷冷し、4-アミノ-1-ベンジルピペリジン (1.36 ml, 6.7 mmol) を加え、徐々に室温として終夜攪拌した。反応溶液を飽和重曹水に加えてトルエン/酢酸エチル=1/1で3回抽出し、集めた有機層を飽和食塩水で1回洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を留去して析出した固体をヘキサン/ジエチルエーテルにて懸濁洗浄し、固体を濾取、減
25

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

145

圧乾燥することにより 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 5-ジフルオロベンゾニトリル (1.749 g, 83%) を得た。

(b) 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 5-ジフルオロベンズアミドの合成

- 5 実施例 59 (d) の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 5-ジフルオロベンゾニトリルを原料に用いた。

融点: 195~197℃

実施例 165

- 10 2, 5-ジフルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ) ベンズアミドの合成
実施例 14 の方法に準じて反応を行ない、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 164 で得た 4-[(1-ベンジルピペリジン-4-イル) アミノ]-2, 5-ジフルオロベンズアミドを原料に用いた。

融点: 187.5~189.5℃

- 15 実施例 166

2-フルオロ-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イルメチル) ベンズアミドの合成

(a) ジエチル (4-シアノ-3-フルオロベンジル) ホスホネートの合成

- 20 窒素雰囲気下、室温において文献既知化合物である 4-シアノ-2-フルオロベンジルブロミド (100 mg, 0.467 mmol) に、亜リン酸トリエチル (1 ml) 加え、120℃とした。1時間後、反応溶液を減圧濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル/クロロホルム/酢酸エチルで溶出) で精製し、ジエチル (4-シアノ-3-フルオロベンジル) ホスホネート (120.6 mg, 95%) を得た。

- 25 (b) tert-ブチル 4-(4-シアノ-3-フルオロベンジリデン) ピペリジン-1-カルボキシレート

窒素雰囲気下、0℃においてジエチル (4-シアノ-3-フルオロベンジル) ホスホネート (50 mg, 0.184 mmol) のテトラヒドロフラン (1 ml) 溶液に、60%-水素化ナトリウム (8.1 mg, 0.202 mmol)

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

146

を加えた。5分後、tert-ブチル 4-オキソ-1-ピペリジンカルボキシレート (40 mg, 0.202 mmol) を加えた。30分後、室温に昇温し、さらに2.5時間後、反応溶液を水に注ぎ酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチルで溶出) で精製し、tert-ブチル 4-(4-シアノ-3-フルオロベンジリデン) ピペリジン-1-カルボキシレート (52.7 mg, 90%) を得た。

(c) 2-フルオロ-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イルメチル) ベンズアミドの合成

10 窒素雰囲気下、室温においてtert-ブチル 4-(4-シアノ-3-フルオロベンジリデン) ピペリジン-1-カルボキシレート (47 mg, 0.149 mmol) に濃硫酸 (1 ml) を加え、60℃とした。1時間後、反応溶液を氷に注ぎ、10N-水酸化ナトリウム水溶液でpH=12とし、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、これを減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール

15 クロロホルム/メタノール (1%-アンモニア水) で溶出) で精製し、2-フルオロ-4-(1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジン-4-イルメチル) ベンズアミド (2.7 mg, 7.8%) を得た。

¹H-NMR (CDCl₃) δ; 1.92 (2H, m), 2.93 (2H, t, J=5.7 Hz), 3.32 (2H, m), 3.36 (2H, m), 5.51 (1H, m), 5.82 (1H, brs.), 6.67 (1H, brs.), 6.99 (1H, d, J=12.8 Hz), 7.11 (1H, d, J=8.2 Hz), 8.04 (1H, dd, J=8.1, 8.1 Hz).

20

実施例 167

25 5-クロロ-2-フルオロ-4-({4-trans-[(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) ベンズアミドの合成

実施例 141 で得られた 4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル) アミノ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミド (130 mg, 0.455 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (3 ml) に、ジイソプロピリエチルア

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

147

- ミン (238 μ l, 1.37 mmol)、3, 3, 3-トリフルオロプロピルアミド (48 μ l, 0.453 mmol)、ヨウ化カリウム (15 mg, 0.0904 mmol) を加えて、室温で13時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、トルエンで5回共沸操作を行った後にクロロホルム-メタノールを加え、固形分を除去後濃縮した。メタノールに溶解し、分取薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5 mm x 20 cm x 20 cm、4枚、クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20:1:0.1で展開) により精製し、5-クロロ-2-フルオロ-4- ({4-trans- [(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) ベンズアミド (23 mg, 13%) を白色固体として得た。

融点: 161-161°C

実施例168

- 5-クロロ-2-フルオロ-4- ({4-trans- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) ベンズアミドの合成
- 15 実施例141で得られた4- [trans- (4-アミノシクロヘキシル) アミノ] -5-クロロ-2-フルオロベンズアミド (20 mg, 0.070 mmol) のジメチルホルムアミド溶液 (1 ml) に、ジイソプロピリエチルアミン (37 μ l, 0.212 mmol)、2, 2, 2-トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (10 μ l, 0.0694 mmol) を加えて、室温で20時間攪拌した。減圧下溶媒を留去し、トルエンで5回共沸操作を行った後に、メタノールに溶解し、分取薄層シリカゲルカラムクロマトグラフィー (0.5 mm x 20 cm x 20 cm、2枚、クロロホルム/メタノール/アンモニア水=20:1:0.1で展開) により精製し、5-クロロ-2-フルオロ-4- ({4-trans- [(2, 2, 2-トリフルオロエチル) アミノ] シクロヘキシル} アミノ) ベンズアミド (15 mg, 58%) を白色固体として得た。

融点: 157-158°C

実施例169

5-クロロ-2-フルオロ-4- [1- (3, 3, 3-トリフルオロプロピル

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

148

ル) ピペリジーン-4-イル]アミノ} ベンズアミドの合成

実施例 167 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、実施例 145 で得られた 5-クロロ-2-フルオロ-4- (ピペリジーン-4-イルアミノ) ベンズアミドを原料に用いた。

5 融点: 130-132°C (分解)

実施例 170

5-クロロ-2-フルオロ-4- ([1- (2, 2, 2-トリフルオロエチル) ピペリジーン-4-イル]アミノ} ベンズアミドの合成

実施例 168 の方法に準じて反応を行い、掲題の化合物を合成した。ただし、

10 実施例 145 で得られた 5-クロロ-2-フルオロ-4- (ピペリジーン-4-イルアミノ) ベンズアミドを原料に用いた。

融点: 172-173°C

試験例 1

Rh o キナーゼリン酸化阻害アッセイ

15 牛の脳抽出画分は、以下のように調製した。すなわち、牛の脳より灰白質を細切後、2倍量の免疫沈降用緩衝液 (10mM トリスヒドロキシメチルアミノメタン (Tris) (pH 7.5), 1% トリトン X-100, 0.5% NP-40, 150mM NaCl, 20mM フッ化ナトリウム, 1mM エチレンジアミン四酢酸 (EDTA), 1mM エチレングリコールビス (β-アミノエチルエーテル)-N, N, N', N'-四酢酸 (EGTA), 0.2mM フッ化フェニルメチルスルホニル (PMSF)) に懸濁し、ポリテトラフルオロエチレン製のポッター型ホモジェナイザーを用いて組織を破壊した。20 000 g で 15 分間の遠心を行った後、上清を回収し、さらに 100 000 g、60 分間の超遠心を行った。その上清を回収し、牛の脳抽出画分とした。

25 また、抗 Rh o キナーゼ抗体固定化プレート を以下のように作製した。すなわち、二次抗体 (抗ヤギ IgG (Fc) 抗体) をリン酸緩衝生理食塩水 (Phosphate-Buffered Saline: PBS で 1/300 (1 μl 抗体 / 300 μl PBS) に希釈し、96 穴 ELISA プレーットの各穴に 100 μl ずつ添加した。室温で 2 時間の吸着を行った後、上清を取り除いた。その後、100 μl の PBS を添加後、上清を取り除いた (この洗浄操作を 2 回実施)。洗浄後、100 μl のブロッキング緩衝液 (0.05% Tween 20、0.25%

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

149

牛血清アルブミン(脂肪酸フリー)/PBS)を添加し、室温で1時間のブロッキングを行った。ブロッキング後、 $100\mu\text{l}$ のブロッキング緩衝液で洗浄を2回行い、PBSで $1/200$ ($0.5\mu\text{l}$ ($0.1\mu\text{g}$)/ $100\mu\text{l}$)希釈された一次抗体(抗R0KII (R h o キナーゼ) ペプチド抗体)を $100\mu\text{l}$ 添加し、室温で2時間の吸着を行った。吸着後、 $100\mu\text{l}$ のブロッキング緩衝液で1回洗浄した。さらに $100\mu\text{l}$ のブロッキング緩衝液を添加し、抗R h o キナーゼ抗体固定化プレートとした。

上記プレートを用いて牛脳抽出画分からR h o キナーゼを選択的に固定化し、R h o キナーゼリン酸化アッセイを行なった。 1.5mg/ml に調製した牛の脳抽出液を抗体固定化プレートに $100\mu\text{l}$ 添加し、 4°C 、1時間反応させることによって、

10 R h o キナーゼをプレートに固定化した。反応終了後、上清を捨て、 $100\mu\text{l}$ 免疫沈降用緩衝液で3回洗浄した。さらに $100\mu\text{l}$ 緩衝液A (50mM Tris ($\text{pH } 7.5$), 10mM MgCl_2 , 150mM NaCl)で3回洗浄した。上清を除いたプレートに、上記の反応緩衝液(50mM Tris-HCl($\text{pH } 7.5$), 2mM EDTA, 10mM MgCl_2)を $40\mu\text{l}$ 添加した。さらに化合物を含んだアデノシン5'-トリホスフェート(ATP)緩衝液($0.1\mu\text{M}$ ATP

15 (6 nM [$\gamma\text{-}^{32}\text{P}$] ATPを含む), $10\mu\text{g}$ ヒストン (HF2A))を調製し、その溶液 $10\mu\text{l}$ をプレートに加えることによって反応を開始した。反応は、室温4時間で行った。反応停止は、最終濃度 75mM のリン酸溶液、 $50\mu\text{M}$ ATPを添加することによって行った。反応終了後、ベータプレート1205(Wallac社)専用のホスホセルロースフィルターに反応液を $50\mu\text{l}$ スポットした。スポット終了後、そのフィルター

20 を 75mM のリン酸溶液 150ml で10分間洗浄した。この洗浄操作を3回繰り返し行った。洗浄終了後、そのフィルターを乾燥させ、セロハンの袋で包み、液体シンチレーションカクテルを 10ml 加えた。そのフィルターにトラップされたエネルギー量(β 線放射能カウント数)をベータプレート1205で測定した。

R h o キナーゼが含まれていないサンプルのカウント数をバックグラウンド(=

25 活性0%)とし、化合物が含まれていないサンプルのカウント数(R h o キナーゼリン酸化活性)を活性率100%とした。リン酸化反応を50%阻害する化合物濃度をR h o キナーゼの IC_{50} 値とした。

本試験により得られたR h o キナーゼ IC_{50} 値は、実施例10の化合物が $0.62\mu\text{g/ml}$ 、実施例113の化合物が $0.0065\mu\text{g/ml}$ 、実施例141の化合物が

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

150

0.0082 $\mu\text{g/ml}$ 、実施例 1 5 8 の化合物が 0.0080 $\mu\text{g/ml}$ 、実施例 1 5 9 の化合物が 0.0073 $\mu\text{g/ml}$ 、実施例 1 6 2 の化合物が 0.0071 $\mu\text{g/ml}$ 、実施例 1 6 3 の化合物が 0.0082 $\mu\text{g/ml}$ であった。

5 産業上の利用の可能性

本発明化合物は R h o キナーゼ阻害作用を有し、R h o キナーゼの阻害および R h o キナーゼ阻害による Na^+/H^+ 交換輸送系阻害等の二次的な作用によって病態が改善されと考えられる疾患、例えば平滑筋弛緩作用に基づく高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息もしくは血小板凝集亢進による

- 10 疾患（慢性動脈閉塞症、脳卒中）、細胞の過剰増殖・遊走・線維化（例えば線維芽細胞増殖、平滑筋細胞増殖、メサングウム細胞増殖、血管内皮細胞増殖など）抑制作用に基づく動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、肝不全、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、器官肥大、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌等の疾患、および心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、A I D S、骨
- 15 粗鬆症などの骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、また網膜症、緑内障、勃起不全等の治療薬として有用である。

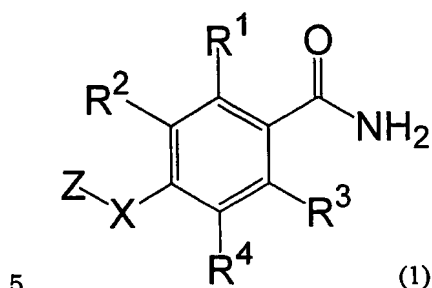
WO 03/082808

PCT/JP03/03978

151

請求の範囲

1. 式(1) :



[式中、Xは単結合または置換もしくは無置換の低級アルキレン基（該低級アルキレン基の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基、またはベンゼン環またはシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができ、また該低級アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を、1または複数、同一または異なって形成することができる）を表す。

10

15

Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

20 R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一もしくは異なって飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシル基、置換もしくは無置換

25 のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアル

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

152

キニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_mR^{12}$ で表される基を表す。

5 n および m はそれぞれ独立して0、1、または2を表す。

R^5 および R^7 は、同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有してい

10 てもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、または式： $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_mR^{12}$ で表される基を表す。

R^6 および R^9 は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有してい

15 てもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表す。

20

R^{10} および R^{11} は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有

25 していてもよい）、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表すか、または R^{10} と R^{11} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は1以上の置換もしくは無置換のアルキル基、 $-S(O)_mR^{12}$

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

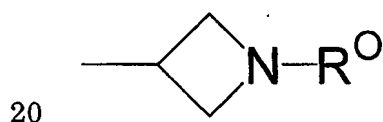
153

または $-OR^9$ で置換されていてもよい)を表す。

R^{12} は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基(これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい)、または水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

但し、以下の化合物を除く。

- (i) Xが式： $-O-$ または $-S-$ で表される基であり、Zが4位に置換基を有するピロリジン-3-イル、4位に置換基を有するピペリジン-3-イル、3位に置換基を有するピペリジン-4-イル、4位に置換基を有するホモピペリジン-3-イル、5位に置換基を有するホモピペリジン-4-イル、または3位に置換基を有するホモピペリジン-4-イルであって、当該置換基がオキシ基、水酸基、置換もしくは無置換のアルコキシ基、置換もしくは無置換のアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のアルキニルオキシ基、置換もしくは無置換のアラルキルオキシ基、置換もしくは無置換のアリール基で置換されたアルケニルオキシ基、置換もしくは無置換のアリール基で置換されたアルキニルオキシ基、置換もしくは無置換のアリールオキシ基、置換もしくは無置換のアシルオキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、またはアルキルカルバモイルオキシ基である化合物。
- (ii) Xが式： $-O-$ で表される基であり、Zが式：



で表される化合物(式中、 R^O は水素原子、置換もしくは無置換のカルバモイル基、または置換もしくは無置換のチオカルバモイル基を表す)。

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

- 25 2. Xが式： $-N(R^5)-$ 、 $-C(=O)N(R^6)-$ 、 $-CH_2N(R^5)-$ 、 $-CH_2-$ または $-O-$ で表される基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

154

3. Xが式： $-N(R^5)-$ で表される基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

4. Xが式： $-O-$ で表される基である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

5. R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_mR^{12}$ で表される基である、請求項1、2、3または4記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

6. R^2 もしくは R^4 の少なくとも一方が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^9$ 、 $-N(R^{10})R^{11}$ 、 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_mR^{12}$ で表される基である、請求項1、2、3または4記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

7. R^1 および R^4 、または R^3 および R^2 が、同一または異なって、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

155

複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、またはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$ で表される基である、請求項1、2、3または4記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

8. R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方が式： $-\text{OR}^9$ で表される基またはハロゲン原子である、請求項1、2、3、4、5または7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

9. R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方がメトキシ基である、請求項1、2、3、4、5または7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

10. R^1 もしくは R^3 の少なくとも一方がフッ素原子である、請求項1、2、3、4、5または7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

11. R^2 もしくは R^4 の少なくとも一方がハロゲン原子である、請求項1、2、3、4、6または7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

12. R^2 もしくは R^4 の少なくとも一方が塩素原子である、請求項1、2、3、4、6または7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

13. R^1 が式： $-\text{OR}^9$ で表される基またはハロゲン原子であり、かつ R^4 がハロゲン原子であるか、または R^3 が式： $-\text{OR}^9$ で表される基またはハロゲン原子であり、かつ R^2 がハロゲン原子である、請求項1、2、3、4または7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

14. R^1 がメトキシ基であり、かつ R^4 が塩素原子であるか、または R^3

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

156

がメトキシ基であり、かつ R^2 が塩素原子である、請求項1、2、3、4または7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

15. R^1 がフッ素原子であり、かつ R^4 が塩素原子であるか、または R^3 がフッ素原子であり、かつ R^2 が塩素原子である、請求項1、2、3、4または7記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

16. Zが置換もしくは無置換の飽和単環式複素環基、または置換された飽和単環式炭化水素環基であり、ここで飽和単環式炭化水素環基の置換基は式：
10 $N(R^{Z1})R^{Z2}$ で表される基（式中、 R^{Z1} および R^{Z2} は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を表す）である、請求項1～15のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

15 17. 4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-2-フルオロベンズアミド、4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-5-クロロ-2-フルオロベンズアミド、5-クロロ-4-{[trans-4-(イソプロピルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}-2-メトキシベンズアミド、4-[trans-(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-2, 5-
20 -ジフルオロベンズアミド、または5-クロロ-2-フルオロ-4-(ピペリジン-4-イルアミノ)ベンズアミドである請求項1記載の化合物、もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

18. 請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

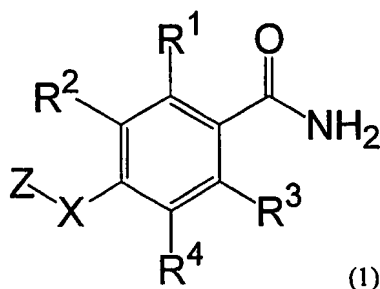
25 19. 請求項1～17のいずれか1項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するRhoキナーゼ阻害剤。

20. 式(1)：

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

157



[式中、Xは単結合または置換もしくは無置換の低級アルキレン基（該低級アルキレン基の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_n-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^5)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{C}(=\text{O})-$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^6)-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^6)\text{S}(\text{O})_2-$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^6)-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基、またはベンゼン環またはシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-\text{CH}_2-$ 基は式： $-\text{O}-$ 、 $-\text{S}-$ 、 $-\text{N}(\text{R}^7)-$ または $-\text{C}(=\text{O})-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、

10 同一または異なって置き換えられることができ、また該低級アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を、1または複数、同一または異なって形成することができる）を表す。

Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

15

R^1 、 R^2 、 R^3 、および R^4 は、同一もしくは異なって飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、カルボキシ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-\text{OR}^9$ 、 $-\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ 、 $-\text{S}(\text{O})_2\text{N}(\text{R}^{10})\text{R}^{11}$ もしくは $-\text{S}(\text{O})_m\text{R}^{12}$ で

20

25

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

158

表される基を表す。

n および m はそれぞれ独立して 0、1、または 2 を表す。

- R^5 および R^7 は、同一または異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基、または式：
- 5 $-C(=O)N(R^{10})R^{11}$ 、 $-S(O)_2N(R^{10})R^{11}$ もしくは $-S(O)_mR^{12}$ で表される基を表す。
- 10

- R^6 および R^9 は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、または置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表す。
- 15

- R^{10} および R^{11} は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアシル基、置換もしくは無置換のアルコキシカルボニル基を表すか、または R^{10} と R^{11} が互いに結合して、これらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和 3～8 員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は 1 以上の置換もしくは無置換のアルキル基、 $-S(O)_mR^{12}$ または $-OR^9$ で置換されていてもよい）を表す。
- 20
- 25

R^{12} は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは

WO 03/082808

PCT/JP03/03978

159

不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）、または水素原子、または置換もしくは無置換のアルキル基を表す。

但し、以下の化合物を除く。

- 5 Xが式：—O—で表される基であり、Zが4位に置換基を有するピロリジン—3—イルであって、当該置換基が水酸基、アルコキシ基、ベンジルオキシカルボニルオキシ基、またはアルキルカルバモイルオキシ基である化合物。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する、高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、

- 10 脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤。

21. 治療を必要とする患者に、請求項20に記載の化合物もしくはそのプ

- 15 ロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の有効量を投与することからなる、高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼
20 吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療方法。

22. 請求項20に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩の、高血圧症、末梢循環障害、狭心症、脳血管攣縮、早産、喘息、脳卒中、動脈硬化症、肺線維症、肝線維症、腎線維症、腎糸球体硬化症、腎不全、前立腺肥大、糖尿病合併症、血管再狭窄、癌、心肥大、心不全、虚

- 25 血性疾患、炎症、自己免疫疾患、AIDS、骨疾患、脳機能障害、細菌の消化管感染、敗血症、成人呼吸窮迫症候群、網膜症、緑内障、または勃起不全の治療剤の製造に於ける使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03978

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

Int.Cl.⁷ C07C235/46, 235/60, 237/30, 237/42, 317/44, C07D207/14,
C07D211/06, 213/04, 223/12, 309/14, 335/02, 451/04,
A61K31/165, 31/351, 31/382, 31/40, 31/44, 31/55, A61P1/16,

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

Int.Cl.⁷ C07C235/46, 235/60, 237/30, 237/42, 317/44, C07D207/14,
C07D211/06, 213/04, 223/12, 309/14, 335/02, 451/04,
A61K31/165, 31/351, 31/382, 31/40, 31/44, 31/55, A61P1/16,

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
CAPLUS (STN), CAOLD (STN), REGISTRY (STN)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	EP 956865 A1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES), 17 November, 1999 (17.11.99), & WO 98/6433 A1 & US 6218410 B1	1-20, 22
X	WO 97/15308 A1 (ZYMOGENETICS, INC.), 01 May, 1997 (01.05.97), & JP 2000-513324 A Page 76; Fig. 2X & EP 866710 A1 & US 6008208 A	1, 2, 18, 20, 22
X	US 4302389 A (Hoechst AG), 24 November, 1981 (24.11.81), & JP 55-56158 A Page 3; example 1 & EP 10273 A1 & DE 2845947 A1	1, 2

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:	"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance	"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"E" earlier document but published on or after the international filing date	"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)	"&" document member of the same patent family
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means	
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed	

Date of the actual completion of the international search
06 June, 2003 (06.06.03)

Date of mailing of the international search report
24 June, 2003 (24.06.03)

Name and mailing address of the ISA/
Japanese Patent Office

Authorized officer

Facsimile No.

Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03978

Continuation of A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 9/00, 11/06, 13/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/08, 27/02, 29/00,
A61P31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 37/06, 43/00

(According to International Patent Classification (IPC) or to both
national classification and IPC)

Continuation of B. FIELDS SEARCHED

Minimum Documentation Searched(International Patent Classification (IPC))

Int.Cl⁷ 9/00-9/14, 11/06, 13/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/08, 27/02,
A61P29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 37/06, 43/00

Minimum documentation searched (classification system followed by
classification symbols)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP03/03978

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

- 1.
- ☒
- Claims Nos.: 21

because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claim 21 pertains to methods for treatment of the human body by surgery or therapy and thus relates to a subject matter which this International Searching Authority is not required, under the provisions of Article 17(2)(a)(i) of the PCT and Rule 39.1(iv) of the Regulations under the PCT, to search.

- 2.
- ☐
- Claims Nos.:

because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

- 3.
- ☐
- Claims Nos.:

because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/03978

A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C235/46, 235/60, 237/30, 237/42, 317/44, C07D207/14, C07D211/06, 213/04, 223/12, 309/14, 335/02, 451/04, A61K31/165, 31/351, 31/382, 31/40, 31/44, 31/55, A61P1/16, 9/00, 11/06, 13/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/08, 27/02, 29/00, A61P31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 37/06, 43/00

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC))

Int. Cl⁷ C07C235/46, 235/60, 237/30, 237/42, 317/44, C07D207/14, C07D211/06, 213/04, 223/12, 309/14, 335/02, 451/04, A61K31/165, 31/351, 31/382, 31/40, 31/44, 31/55, A61P1/16, 9/00-9/14, 11/06, 13/08, 13/12, 15/06, 15/10, 19/08, 27/02, A61P29/00, 31/04, 31/18, 35/00, 37/02, 37/06, 43/00

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語)

CAPLUS (STN)、CAOLD (STN)、REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
A	EP 9 5 6 8 6 5 A 1 (YOSHITOMI PHARMACEUTICAL INDUSTRIES) 1 9 9 9 . 1 1 . 1 7 & WO 9 8 / 6 4 3 3 A 1 & US 6 2 1 8 4 1 0 B 1	1-20, 22
X	WO 9 7 / 1 5 3 0 8 A 1 (ZYMOGENETICS, INC.) 1 9 9 7 . 0 5 . 0 1 & JP 2 0 0 0 - 5 1 3 3 2 4 A 第 7 6 頁 FIG. 2X & EP 8 6 6 7 1 0 A 1 & US 6 0 0 8 2 0 8 A	1, 2, 18, 20, 22

☒ C欄の続きにも文献が列举されている。

☐ パテントファミリーに関する別紙を参照。

* 引用文献のカテゴリー

「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す)
「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願

の日の後に公表された文献

「T」 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と矛盾するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
「X」 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
「Y」 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
「&」 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日

0 6 . 0 6 . 0 3

国際調査報告の発送日

24.06.03

国際調査機関の名称及びあて先

日本国特許庁 (ISA/JP)

郵便番号 100-8915

東京都千代田区霞が関三丁目4番3号

特許庁審査官 (権限のある職員)

藤森 知郎



4 H

9 3 5 7

電話番号 03-3581-1101 内線 3443

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JPO3/03978

C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求の範囲の番号
X	US 4302389 A (Hoechst Aktiengesellschaft) 1981. 11. 24 & JP 55-56158 A 第3頁例1 & EP 10273 A1 & DE 2845947 A1	1,2

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP03/03978

第 I 欄 請求の範囲の一部の調査ができないときの意見 (第 1 ページの 2 の続き)

法第 8 条第 3 項 (PCT 17 条 (2) (a)) の規定により、この国際調査報告は次の理由により請求の範囲の一部について作成しなかった。

1. ☒ 請求の範囲 21 は、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。つまり、
請求の範囲 21 は、人の身体の治療による処置に関するものであるから、PCT 17 条 (2) (a) (i) 及び PCT 規則 39.1 (iv) の規定により、この国際調査機関が調査をすることを要しない対象に係るものである。
2. ☐ 請求の範囲 は、有意義な国際調査をすることができる程度まで所定の要件を満たしていない国際出願の部分に係るものである。つまり、
3. ☐ 請求の範囲 は、従属請求の範囲であって PCT 規則 6.4 (a) の第 2 文及び第 3 文の規定に従って記載されていない。

第 II 欄 発明の単一性が欠如しているときの意見 (第 1 ページの 3 の続き)

次に述べるようにこの国際出願に二以上の発明があるとこの国際調査機関は認めた。

1. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料をすべて期間内に納付したので、この国際調査報告は、すべての調査可能な請求の範囲について作成した。
2. ☐ 追加調査手数料を要求するまでもなく、すべての調査可能な請求の範囲について調査することができたので、追加調査手数料の納付を求めなかった。
3. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を一部のみしか期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、手数料の納付のあった次の請求の範囲のみについて作成した。
4. ☐ 出願人が必要な追加調査手数料を期間内に納付しなかったため、この国際調査報告は、請求の範囲の最初に記載されている発明に係る次の請求の範囲について作成した。

追加調査手数料の異議の申立てに関する注意

- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがあった。
- ☐ 追加調査手数料の納付と共に出願人から異議申立てがなかった。